

2019

НОЯБРЬ-ДЕКАБРЬ  
NOVEMBER-DECEMBER

Том 18, № 6

Vol. 18, No 6

# 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

Распространенность генетической рекомбинации между вирусами и человеком и возможное ее влияние на вакцинацию

4

Особенности эпидемического процесса при гриппе и его этиологии в странах С. и Ю полушарий в период циркуляции пандемического вируса A(H1N1)pdm09 (по данным ВОЗ)

14

Вакцинация против ВПЧ: теоретические аспекты и практические результаты профилактики рака шейки матки

74

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

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

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

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

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

## EPIDEMIOLOGY & VACCINAL PREVENTION

### Scientific and Practical Journal

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

**HONORARY EDITOR-IN-CHIEF:** Valentin I. Pokrovsky, the RAS Academician, Dr. Sci. (Med.), Professor, Adviser to the Director for Innovation of Federal Budget Institution of Science «Central Research Institute of Epidemiology» of Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing (Moscow, Russia)

**DEPUTIES EDITOR-IN-CHIEF:** Vasily G. Akimkin, the RAS Academician, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director of Federal Budget Institution of Science «Central Research Institute of Epidemiology» of Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing (Moscow, Russia); Tatiana V. Yakovleva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Minister of Healthcare of the Russian Federation (Moscow, Russia)

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

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

Журнал входит в перечень изданий, которые рекомендованы ВАК для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук. С требованиями к статьям авторы могут ознакомиться на сайте: [www.epidemiavac.ru](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

Распространенность генетической рекомбинации между вирусами и человеком, возможное ее влияние на вакцинацию  
Е. П. Харченко ..... 4

## Практические аспекты эпидемиологии и вакцинопрофилактики

Особенности эпидемического процесса при гриппе и его этиологии в странах Северного и Южного полушарий в период циркуляции пандемического вируса A(H1N1)pdm09 (по данным ВОЗ)  
Л. С. Карпова, М. Ю. Пелих, Н. М. Поповцева, Т. П. Столярова, К. М. Волик .....15

Выявление иммунной памяти на первом этапе антигенспецифического клеточного ответа при повторном введении живой чумной вакцины  
Б. В. Каральник, П. Н. Дерябин, Т. Г. Денисова, Т. С. Пономарева, Г. Б. Жунусова, С. Б. Закарян, Р. Б. Мухамедьярова .....26

Микробиологические и молекулярно-генетические аспекты антибиотикорезистентности *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii*  
Ю. Е. Скурихина, В. Б. Туркюпов .....34

Фармакоэкономические аспекты вакцинации против пневмококковой инфекции лиц из группы высокого риска  
А. В. Рудакова, С. М. Харит, Ю. В. Лобзин .....39

Новая отечественная трехвалентная вакцина против гепатита В «Бубо®-Унигел»: результаты первой фазы клинических исследований и перспективы дальнейшего изучения с целью регистрации в России  
Р. И. Максвитис, Р. В. Иванов, А. В. Амелин, А. В. Гончарова, А. С. Андреева, И. А. Гринёв .....45

Эпидемиологическая характеристика перинатальной, ранней неонатальной смертности и мертворождаемости на территории Нижегородской области  
А. В. Сергеева, О. В. Ковалишена, Н. Ю. Каткова, А. А. Полякова .....53

Эпидемиологическая ситуация по шигеллезам в Республике Дагестан и направления совершенствования эпидемиологического надзора  
З. Г. Тагирова, Н. М.-Г. Зулпукарова, З. М. Даниялбекова...60

Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Современная иммунопрофилактика: вызовы, возможности, перспективы» .....65

Оценка опыта внедрения вакцинопрофилактики ветряной оспы в региональные календари прививок субъектов Российской Федерации  
М. А. Барышев, О. П. Чернявская, Т. С. Салтыкова .....67

Эпидемический паротит в России: эпидемическая ситуация, основные задачи и пути решения  
В. В. Семерилов, Н. В. Юминова, Н. О. Постановова, Л. В. Софронова, Н. А. Контаров .....75

## Обзор

Эпидемиологические риски: значение при районировании административных территорий и в активизации эпидемического процесса при инфекционных болезнях  
Е. Г. Янович, Э. А. Москвитина .....81

Характеристика случаев клещевого энцефалита у вакцинированных  
В. В. Погодина, М. С. Щербинина, Н. М. Колясникова, С. Г. Герасимов, Т. В. Слёзкина, Ж. П. Санчес-Пиментель, А. А. Ишмухаметов .....90

Вакцинация против ВПЧ: теоретические аспекты и практические результаты профилактики рака шейки матки  
Н. В. Зароченцева, О. И. Трушина, Е. Г. Новикова, И. И. Баранов, П. Д. Лопухов, О. В. Ровинская .....98

## Юбилей

Елена Борисовна Брусина ..... 109

## Информация

Всемирный день борьбы с полиомиелитом: объявлено об еще одном важном достижении на пути к ликвидации полиомиелита .....25

Охват иммунизацией в мире, 2018 год .....33

В результате всплеска заболеваемости корью в мире умерло 140 000 человек .....52

Роспотребнадзор и Всемирная организация здравоохранения наращивают сотрудничество для борьбы с эпидемиями в Европе .....80

Итоги двадцать третьего совещания в рамках ММСР о чрезвычайной ситуации распространения полиовируса ....89

## Информация для авторов:

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

Журнал зарегистрирован Роскомнадзором РФ: Свидетельство о регистрации ПИ N° 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 Occurrence of Genetic Recombination between Viruses and Human, it's Possible Influence on Vaccination  
EP Kharchenko ..... 4

## Original Articles

- Features of Epidemic Process of Influenza and its Etiology in the Countries of the Northern and Southern Hemispheres in the Period of Circulation of Pandemic Virus A(H1N1)pdm09 (According to WHO)  
LS Karpova, MYu Pelikh, NM Popovtseva, TP Stolyarova, KM Volik ..... 15

- Revelation of Immune Memory at the First Stage of Antigen-Specific Cell Response after Second Introduction of the Live Plague Vaccine  
BV Karalnik, PN Deryabin, TG. Denisova, TS Ponomareva, GB Zunussova, SB Zakaryan, RB Muchamedyarova ..... 26

- Microbiological and Molecular Genetic Aspects of Antibiotic Resistance of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*  
YuE Skurikhina, VB Turkutyukov ..... 34

## Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

- Vaccination against Pneumococcal Infections of High-Risk People : Pharmaco-economic Aspects  
AV Rudakova, SM Kharit, YV Lobzin ..... 39

- New Russian Trivalent Hepatitis B vaccine (Bubo®-Unigep): Phase I Clinical Study Results and Perspectives of Further Investigations Aiming Registration in Russia  
RY Maksvitis, RV Ivanov, AV Amelin, AV Goncharova, AS Andreeva, IA Grinyov ..... 45

- Epidemiological Characteristics of perinatal, early neonatal Mortality and Stillbirth in the Territory of the Nizhny Novgorod region  
AV Sergeeva, OV Kovalishena, NYu Katkova, A.A. Polyakova ..... 53

- Epidemiological Situation of Schigellosis in the Republic of Dagestan and Directions for Improving Epidemiological Surveillance  
ZG Tagirova, NM-G Zulpukarova, ZM Daniyalbekova .... 60

- All-Russian scientific-practical conference with international participation «Modern immunization: challenges, possibilities, perspectives» ..... 65

- Experience of the Varicella Vaccine Introduction into Regional Vaccination Calendars of the Russian Federation  
MA Baryshev, OP Chernyavskaya, TS Saltykova ..... 67

- Epidemic Mumps in Russia: Epidemic Situation, Key Challenges and Solutions  
VV Semerikov, NV Yuminova, NO Postanogova, LV Sofronova, NA Kontarov ..... 75

## Review

- Epidemiological Risks: Importance when Zoning Administrative Territories and Activating the Epidemic Process during Infectious Diseases  
EG Yanovich, EA Moskvitina ..... 81

- Characteristics of Morbidity of the Tick-Borne Encephalitis in Vaccinated  
VV Pogodina, MS Scherbinina, NM Kolyasnikova, Gerasimov SG, TV Slezkina, JP Sanchez-Pimentel, AA Ishmuhametov ..... 90

- Vaccination against HPV: Theoretical Aspects and Practical Results of Cervical Cancer Prevention  
NV Zarochentseva, OI Trushina, EG Novikova, II Baranov, PD Lopukhov, OV Rovinskaya ..... 98

## Anniversary

- Elena Brusina Anniversary ..... 109

## Information

- World Polio Day Marks a Major Milestone Towards Polio Eradication ..... 25

- Immunization coverage ..... 33

- More than 140,000 Die from Measles as Cases Surge Worldwide ..... 52

- Rospotrebnadzor and the World Health Organization Step up Cooperation to Combat Epidemics in Europe ..... 80

- Statement of the Twenty-Third IHR Emergency Committee Regarding the International Spread of Poliovirus ..... 89

## 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.

## Распространенность генетической рекомбинации между вирусами и человеком, возможное ее влияние на вакцинацию

Е. П. Харченко\*

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

### Резюме

**Актуальность.** Рекомбинация геномов вирусов с геномом их хозяев хорошо известна, ее можно подразделить на реликтовую, реализованную в далеком эволюционном прошлом, и прижизненную, реализуемую в онтогенезе хозяина. Для хозяина рекомбинация может иметь различные последствия, природа которых не обнаруживается явно. **Цель** исследования состояла в анализе (на основе компьютерного сравнения первичных структур белков) распространенности двунаправленной рекомбинации малыми фрагментами генома между вирусами и человеком и ее последствий. **Материалы и методы.** Для компьютерного анализа были использованы доступные в Интернете базы данных первичных структур белков человека и вирусов. **Результаты.** Рекомбинация (скрытая и явная) малыми фрагментами генома между вирусами и человеком происходила многократно в прошлом, и в нее были вовлечены многие патогенные для человека вирусы. **Заключение.** Биоинформатика позволила «заглянуть» в прошлое вирусов и человека и выявить следы происходивших между ними обменов генетической информацией, которые могут предопределять эффекты разрабатываемых вакцин и диагностикумов.

**Ключевые слова:** рекомбинация, вирусы, человек, белки, компьютерный анализ, вакцины

Конфликт интересов не заявлен.

**Для цитирования:** Харченко Е. П. Распространенность генетической рекомбинации между вирусами и человеком, возможное ее влияние на вакцинацию. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2019; 18 (5): 4–14. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-6-4-14>.

### The Occurrence of Genetic Recombination between Viruses and Human, it's Possible Influence on Vaccination

E P Kharchenko\*\*

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

### Abstract

**Relevance.** The genetic recombination between viruses and men is known long ago. It can be divided on relict and ontogenic ones. For the host the recombination may display different consequences the nature of which is not exposed explicitly. **Aim** is to analyze (on the base of computer comparison of the primary structure of viral and human proteins) the occurrence of twodirectional recombination by small genome fragments between viruses and men and describe its possible after-effects. **Materials and methods.** For this computer study human and virus protein sequences were used from data bases available in INTERNET. **Results.** It was indicated that recombination (cryptical and explicit) by small genome fragments between viruses and men occurred many times in the past and many viruses pathogenic for men were involved in it. **Conclusion.** The bioinformatics approach allows to look at the past of viruses and men and find the traces of genetic information changes between them that may predetermine the effects of vaccines and diagnostic immune tests.

**Key words:** recombination, viruses, human, proteins, computer analysis, vaccines

No conflict of interest to declare.

**For citation:** Kharchenko EP. The Occurrence of Genetic Recombination between Viruses and Human – its Possible Influence on Vaccination. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019; 18 (5): 4–14 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-6-4-14>.

Разработка быстрых методов секвенирования нуклеиновых кислот позволила выявить распространенность во всей иерархии живых организмов рекомбинации геномов вирусов с геномом их хозяев [1–5]. По времени возникновения рекомбинацию геномов можно подразделить на реликтовую, реализованную в далеком

эволюционном прошлом и сохранившую свои следы, и прижизненную, реализуемую в онтогенезе хозяина. Примером последней является интеграция ВИЧ в геном заразившегося им человека. Нередко она является последствием заражения человека вирусом гепатита В, как и вирусами папилломы и полиомы. Ярким примером реликтовой

\* 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.

рекомбинации служит интеграция в геном позвоночных эндогенных ретровирусов (ЭРВ) [1]. Помимо ЭРВ, в геноме многих позвоночных – от низших до высших – выявлена эндогенизация вирусов Эбола и Борна, время возникновения которой не менее древней, чем у ЭРВ. В отличие от ЭРВ, интегрированным оказался не весь их геном, а лишь отдельные гены [5,6].

Предполагается, что внедрение ЭРВ в геном происходило многократно в процессе эволюции млекопитающих в результате инфицирования их половых клеток. О важности вклада ЭРВ в эволюцию человека свидетельствует их доля в его геноме – примерно 8% [1]. Помимо вклада в совершенствование организации и регуляции генома, ЭРВ человека (млекопитающих) являются важными участниками в механизмах репродукции, поддерживая толерантность материнской иммунной системы к плоду. Негативные проявления ЭРВ связаны с вовлеченностью их в инфекционные и аутоиммунные процессы, болезни мозга и канцерогенез [7].

Сейчас уже не вызывает сомнения, что общий признак – от вирусов до высших организмов – это генный химеризм, т.е. мозаицизм генов из фрагментов различного происхождения, и следует признать, что обмен генетической информацией между вирусами и их хозяевами был обоюдным [3,4], но в разных масштабах. Человек, как и другие виды, заселен и поражается многими вирусами, взаимодействует с ними и является средой для взаимодействия самих вирусов и многостороннего обмена генетической информацией. Вполне возможно, что реликтовая генная рекомбинация свойственна многим вирусам, хозяином которых является человек, происходила многократно и в направлении от хозяина к вирусу, свидетельством чего служит выявленный у вирусов герпеса горизонтальный перенос генов [8,9]. Однако вирусы группы герпеса обладают крупным геномом и большими размерами вириона, допускающими интеграцию генов экзогенного происхождения. В случае же малых вирусов (подавляющее большинство вирусов эукариот РНК-содержащие) допустима интеграция лишь небольших фрагментов генов, совместимая с размерами их вирионов и с их жизненным циклом. Поэтому для выявления распространенности двунаправленной рекомбинации следовало бы обратиться к анализу менее протяженных последовательностей вирусных генов и белков, т.е. к их фрагментам. Обоснованием для такого подхода служит прежде всего распространенный у архей и во всей эволюционной иерархии эукариот принцип разорванности генов, представляющих собой комбинации экзонов и интронов, различных по их численности, протяженности и происхождению. Кроме того, структуре самих белков свойствен доменный характер, и каждый домен имеет свой паттерн первичной структуры. Рекомбинация малыми фрагментами генов и для

хозяина, и для вируса имеет преимущество в том, что функциональная интеграция внедрившегося небольшого фрагмента гена потребует меньше времени и затрат по включению его в качестве носителя информации для нового домена белков и обретению ими новых функций либо для включения в системы регуляции. Примером последнего служит распространенная среди бактерий и архей адаптивная защитная система CRISPR/Cas, которая построена на механизме включения в их геном фрагментов генома поражающих их вирусов и использования транскриптов с этих фрагментов для специфической посадки на геном вторгнувшегося вируса нуклеазы, расщепляющей его [10,11]. Поэтому **цель данного исследования** состояла в анализе распространенности рекомбинации малыми фрагментами генома между вирусами и человеком на основе анализа их белков.

### Материалы и методы

Для компьютерного анализа были использованы последовательности структурных и неструктурных белков и геномов 16 РНК- и ДНК-содержащих вирусов, патогенных для человека. В их числе вирусы:

- с (-) односпиральной РНК – кори (штамм Ichinose-BA), паротита (штамм Miyahara vaccine), Эбола (Zaire ebolavirus штамм Ebola virus/*H. sapiens-rec/LBR/2014/Makona-L2014\_ZsG*), Борна (штамм V);
- с (+) односпиральной РНК – гепатитов А (генотип IB, изолят HM175) и С (генотип 1a, изолят H), краснухи (штамм Therien), полио (штамм Sabin), лихорадки Денге (штамм Nauru/West Pac/1974), Зика (штамм Mr 766 ) и тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС – изолят Tor2) );
- с неполной двуспиральной ДНК – гепатита В (штамм ауw);
- с фрагментированным РНК геномом – гриппа А/California/08/2009(H1N1);
- с обратной транскриптазой – ВИЧ 1 (группа М подтип В, изолят HXB2);
- с двуспиральной ДНК – простого герпеса 1 (штамм 17) и Эпштейна-Барр (штамм AG876).

Сравнению с первичными структурами вирусных белков подвергались более 10 200 белков человека, представляющих все ткани и органы, клеточные органеллы и межклеточное вещество, ферменты синтеза и метаболизма. Источником первичных структур белков и геномов служили доступные в Интернете базы данных ([www.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.ncbi.nlm.nih.gov), [www.nextprot.org](http://www.nextprot.org), <http://viralzone.expasy.org>). Названия белков вирусов и человека в таблицах приводятся по сигнатуре, представленной в <http://viralzone.expasy.org> и <http://www.nextprot.org>. На уровне белков эндогенизацию геномов (ЭГ) вирусов в геном их хозяев следует различать по ее явному и скрытому проявлению. Первое обнаруживается по наличию в экспрессируемых

при инфекции вирусных белках последовательно-стей, гомологичных фрагментам (ГФ) белков чело-века. Поскольку ЭГ вирусов или его фрагментов в геном человека (и наоборот) могла происходить со сдвигом или без сдвига рамки считывания их в белковые последовательности, то, помимо структур белков, экспрессируемых вирусным гено-мом при инфекции за счет трансляции открытых рамок считывания в мРНК, сравнению с белками человека подвергались также криптоические пеп-тидные фрагменты длиной в  $\geq 25$  аминокислот, по-лученные при компьютерной трансляции вирусных геномов со сдвигом рамки считывания на 1 и 2 нуклеотида. ЭГ вирусов в геном человека могла быть реализована включением любого фрагмента вирусного генома, поэтому стартом компьютерной трансляции принимался первый нуклеотид после-довательности вирусного генома, представленной в банке данных, и по отношению к нему произво-дили сдвиг считывания рамки на 1 и 2 нуклеотида. Гомологию фрагментов длиной в  $\geq 25$  аминокис-лот в белках человека и вирусов устанавливали

по наличию в них  $\geq 13$  позиций идентичных амино-кислот (табл. 1), т.е. когда идентичность охватывала  $> 50\%$  длины фрагмента.

Выбор длины ( $\geq 25$  аминокислот) сопоставля-емых фрагментов белков был предопределен со-размерностью ее доменам в белках (например, протяженность доменов «цинковые пальцы» со-ставляет 20–23 аминокислотных остатков), разме-рами многих регуляторных пептидов.

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

Для обозначения нуклеиновых оснований ис-пользуется следующая аббревиатура: A – аденин, G – гуанин, C – цитозин, T – тимин, X – любое ос-нование.

**Таблица 1. Гомологичные фрагменты белков человека и вирусов**  
**Table 1. The homologous fragments of human and virus proteins**

LLMDCAPLDRLSPRINFHSRGLDLVA 	(1399-1423) в. Борна* / Borna disease virus 1
LLMDFVVPVDDKRYRYAFHSSSWLVA	(158-182) T- box транскрипционный фактор / T-box transcription factor (TBX1)
DDVLIVFSRDVQIDNLDLIGQKIVDE 	(2081-2105) в. гепатита A* / hepatitis A virus
DKVDIVFTVDVDIKVLDLNDNKPVFE RRRTSPRRRRSQRPRRRRSQSRES 	(2790-2814) протокадгерин / protocadherin Fat 3 (hFAT3)
RSHSKRSRRRSKSPRRRRSHSRER	(186-210) в. гепатита B, белок X / hepatitis B virus, X protein
PLPLRQPRSPRMLSPGLNAGAGLAG 	(276-300) серин/аргинин-обогащенный фактор сплайсинга / serine/ arginine-rich splicing factor 11 (SRSF11)
PAPARWPRSDPESQPLLPGGAGGAG	(17-41) в. гепатита C* / hepatitis C virus
PYVRLRRPHGVHTARRRPSWRRRCQG 	(1056-1080) ионотропный глутаматный рецептор / glutamate receptor ionotropic, NMDA 2D (GRIN2D)
LAVRLRRPLSPETRRRRSSWRRHTV	(5-29) в. гепатита C* / hepatitis C virus
QPQPQPQPQPQPQPQPQPQPQPQP 	(1384-1408) Rho-типа активируемый GTPазой белок 23 / Rho-type GTPase-activating protein 23 . (ARHGAP23)
QPQLQPQPQPQPQPQPQPQSQPQPQ	(2936-2960) вирус герпеса 1, денеддилаза / human herpesvirus 1, deneddylase
NSPPSSPASAAPASAAPASAAPASA 	(314-338) гомолог плекстрина / pleckstrin homology-like domain family A member 1 (PHLDA1)
TSAAASPLSAAAATAASFSAASASP RAPRKKGCWKCGKEGHQMKDCTERQ 	(329-353) в. Эпштейна-Бара, денеддилаза / Epstein-Barr virus, deneddylase
LAPNDRCCRVCCKIGHYMKDCPKRK	(34-58) акирин-2 / akirin-2 (AKIRIN2)
TAFTIPSINNETPGIRYQYNVLPQG 	(29-53) ВИЧ 1, белок нуклеокапсида / human immunodeficiency virus 1, nucleocapsid protein
FAFTIPAINNKEPATRFQWKVLPQG	(1288-1312) терминальная уридил-трансфераза 4 / terminal uridylyltransferase 4 (TUTase 4)
FRRKSYPGSSSCSQWIYRSRSYSSR 	(128-152) ВИЧ 1, обратная транскриптаза/рибонуклеаза / human immunodeficiency virus 1, reverse transcriptase/ribonuclease
SHRRSYSGRSRSRSRRRSRSRSRR	(140-164) Env полипротеин эндогенного ретровируса K человека / endogenous retrovirus group K member 113 Env polyprotein (HERVK_113)
	(3948-4122) ВИЧ 1* / human immunodeficiency virus 1,
	(186-210) серин/аргинин-обогащенный фактор сплайсинга / serine/arginine-rich splicing factor 6 (SRSF6)

RSSTHQGKEKSGAERKKSSGNRSFV 	(7248-7449)ВИЧ 1* / human immunodeficiency virus 1,
RSRTGQGKTKRSVIRKDDSSGSISEQ	(1290-1314)гистон-лизин-N-метилтрансфераза 2C / histone-lysine N-methyltransferase 2C (KMT2C)
SAEISIQALSALYALGGDINKVLEKLG 	(226-250)в.кори, фузогликопротеин / measles virus, fusion glycoprotein
GAEASIQAGIYATRSGGNLVLVGLG KAVEISTLIRRCLEPGEDGLFLGEG 	252-276)сорбитол-дегидрогеназа / sorbitol dehydrogenase (SORD) (1784-1808)в.кори* / measles virus
SAAEASGGLRRCLPPGLDGSFSGSE	(340-364) сфингозин-1-фосфата рецептор 5 / sphingosine 1-phosphate receptor 5 (S1PR5)
RDQPHQPQSIQASSNICGSPSDSGQLR 	(6-30) в. паротита* / mumps virus
RCQSHPGLTAVSSNICGHSFRGRLS VLLSPPEEVSETQGTTEKLTITYSSSM 	(209-233)гистаминовый рецептор H4 / histamine H4 receptor (HRH4) (511-535)в.гриппа А, белок PB2 / influenza virus A, protein PB2
RLLDPEDVDVPPQDEKSIITYVSSL QGSITQWLWLKETLLQQLLARESSL 	(371-395)плектин / plectin (PLEC) (45-69)полиовирус* / poliovirus
QGSSQIRLCLQVLRAIQKLARESSL	(133-157) $\beta$ -субъединица Ral GTPазой-активируемого белка / Ral GTPase-activating protein subunit beta (RAGAPB)
RARRYGGRARPAGSTPRAVPHRALP 	(27-51)в. краснухи* / rubella virus
RARRALRRVRPASSGPPGCPGDARP	(315-339)галаниновый рецептор, тип 3 / galanin receptor type 3 (GALR3)
SDARGTPPPAPARDPPPPAPSPPPAP 	(753-777)в.краснухи* / rubella virus
SLTRELPPPPAPPPPPAPSPPPAP	(613-637)гистон-лизин-N-метилтрансфераза 2B / histone-lysine n-methyltransferase 2B (KMT2B)
AEDRAKEDLRGTHERRPSRLASLS 	(1-25)в.Зика* / Zika virus
KEDRAGVEAEGSRVERAPSRASPS	(171-195)трансдуцин-подобный энхансерный белок 2 / transducin-like enhancer protein 2 (TLE2)
FYAEGSRGGSQASSRSSRSRGNRSR 	(172-196) нуклеопротеин, в. тяжелого острого респираторного синдрома / SARS coronavirus, nucleoprotein
SSAPGSRGSRGSRGSRGSRGSRGSRG GPKVLMKQIPIWPLPLGVADQKTYSF 	(2820-2844)десмоплакин / desmoplakin (DSP) (338-362)в.Эбола, белок VP40 / Ebola virus, protein VP40
GTKEKMQKIPITLKGKGIASNKTYSF	(378-402)печеночная триацил-глицерол-липаза / hepatic triacylglycerol lipase (LIPC)
ATACSPSTPRTSSTTSRTAPPATP 	(40-64)в.Эбола* / Ebola virus
ATASSPSTPDPASAPSTTPASPATP NRKAIDFLLRWGGTCHILGPDCCI 	(94-118)убиквилин-4 / ubiquilin-4 (UBQLN4) (292-316)в.Эбола* / Ebola virus
NRRALDLLTADKGGTCMFLGEECCY	(451-475)Env полипротеин ретровируса человека группы FC1 / endogenous retrovirus group FC1 member 1 Env polyprotein (ERVFC1)
PDTIETLMLLALIAVLTGGVTLFFL 	(2143-2167)в.Денге, полипротеин / Dengue virus, polyprotein
PDAFRTLMLLALAEAGLCGEDYVFFH	(248-272)рецептор 1 натрийуретического пептида предсердия, atrial natriuretic peptide receptor 1 (NPR1)

Примечание: \* аминокислотная последовательность, транслированная *in silico* со сдвигом рамки считывания. Для каждого белка человека в скобках указана аббревиатура его гена, цитируемая в базе данных <http://www.nextprot.org/>  
 Note: \* the amino acid sequence translated *in silico* by reading frame shift.  
 For each protein an abbreviation of its gene (according to data base in <http://www.nextprot.org/>) is indicated in parentheses.

### Результаты и обсуждение

Как отмечено в разделе «Материалы и методы», полная аргументация реликтовой ЭГ вирусов в геном человека должна включать выявление гомологии между белками человека не только со структурными и неструктурными белками вирусов, транслируемых с открытой рамкой считывания в их мРНК, но и с возможными криптическими пептидными фрагментами, транслируемыми с вирусного генома со сдвигом

рамки считывания на 1 или 2 нуклеотида, отражая ситуацию, когда одна и та же нуклеотидная последовательность в геноме у хозяина и вируса транслируется в разные аминокислотные последовательности в белках.

В таблице 1, в которой приведена сводка некоторых примеров пар гомологичных фрагментов (ГФ) белков человека и вирусов, криптические последовательности вирусов соответственно не имеют наименований и заданы их адресом – областью



считывания их в полной последовательности вирусного генома. Приведенный перечень примеров пар ГФ подтверждает, во-первых, что реликтовая ЭГ вирусов у человека проявляется как явно, так и скрытно, и, во-вторых, по заданным параметрам компьютерного анализа охватывает все исследованные нами вирусы в разной степени. Она минимальна в случае вирусов гриппа А, гепатита А, Борна, Денге, Зика и полиовируса. Среди вирусов со множественной гомологией с белками человека – вирусы ТОРС (ВТОРС), Эбола, паротита, кори и особенно краснухи, простого герпеса, Эпштейна-Барр. Разные типы геномов исследованных вирусов свидетельствуют об отсутствии ограничений в распространенности реликтовой ЭГ вирусов, химерности генов и человека, и вирусов. Кажется парадоксальным, что ограничения в ЭГ не коснулись вирусов с очень высоким процентом GC в их геноме (вирусы краснухи, простого герпеса, Эпштейна-Барр) и что они содержат, по сравнению с другими вирусами максимальные количества гомологичных белкам человека фрагментов. Если выявление гомологии между белками ЭРВ человека и ВИЧ 1 было предсказуемо, то неожиданным оказалось выявление гомологии между ЭРВ человека и другими вирусами, в частности РНК-содержащим вирусом Эбола и ДНК-содержащим вирусом герпеса простого 1.

Относительно состава белков человека и вирусов, обладающих ГФ, следует заметить, что гомология охватывает самые различные белки и у человека и у вирусов, проявляя отношения: один белок человека содержит ГФ к разным белкам многих вирусов и множество белков человека содержат ГФ к белкам одного и того же вируса. Таблица 2 иллюстрирует представленность тех некоторых белков человека, которые содержат ГФ к белкам разных вирусов. К примеру, ГФ гистонлизин N-метилтрансферазы выявлены в белках вирусов гепатита С, краснухи, простого герпеса 1 и Эпштейна-Барр. В таблице 2 также видно присутствие у одного и того же вируса ГФ разных белков. Так, у вируса краснухи к 12 из 20 белков человека, представленных в таблице 2, выявляются ГФ, а общее число белков человека, с которыми белки вируса краснухи имеют ГФ превышает 100. Еще большие величины характерны для вирусов простого герпеса и Эпштейна-Барр. Родство последних отображается и в том, что перечени белков человека, с которыми они разделяют гомологичность, совпадают по большинству белков.

Уступает троице вирусов с высоким процентом GC в геноме ВТОРС, имеющий наиболее крупный геном среди РНК-содержащих вирусов То, что тип генома и его размеры не являются определяющими в частоте встречаемости ГФ между человеком и вирусом видно не только на примере вирусов краснухи, простого герпеса и Эпштейна-Барр, но и в случае вируса гепатита В, имеющего один из наименьших геномов среди вирусов

человека, но проявляющего гомологию с несколькими десятками его белков. Однако нельзя не заметить преобладание среди означенных вирусов тех, что имеют повышенное содержание аргинина в их первичной структуре. При ограниченности числа белков (генов) у вирусов краснухи, простого герпеса 1 и Эпштейна-Барр и особенно у вируса гепатита В высокая частота встречаемости в их белках ГФ белков человека реализуется через представленность в одном белке вируса ГФ из разных белков человека.

Зависимость частоты встречаемости ГФ между белками человека и вирусов от протекания их жизненного цикла в ядре или цитоплазме не замечена. В числе вирусов с высокой частотой ГФ и те, репликация которых протекает в ядре (вирусы гепатита В, герпеса простого или Эпштейна-Барр), и те, жизненный цикл которых ограничен цитоплазмой (вирусы краснухи, ТОРС).

Данные выполненного анализа свидетельствуют о распространенности обмена ГФ между белками человека и вирусов, существование которого могло бы быть обусловлено происходившей многократно в прошлом и возможной в настоящем генетической рекомбинации между ними. Очевидны два аспекта обсуждения. Один из них связан с рассмотрением молекулярных механизмов, реализующих рекомбинацию в обоих направлениях: от человека к вирусу и от вируса к человеку. Другой аспект имеет отношение к анализу возможных последствий рекомбинации для вакцинации.

Созидая шаг за шагом свои многочисленные усложняющиеся творения из клеток, эволюция позаботилась одарить их вирусами, рассеивая возникавшие клеточные вариации по всей созданной ею иерархии живых организмов (как растений, так и животных). Природа наделила вирусы широкими полномочиями: поражать один либо несколько видов, избирательно размножаться в одном или другом типе клетки или ткани, выбирать пути входа в организм и выхода из него, облекая свою нуклеиновую кислоту в разные оболочки, устанавливая с хозяином различные по характеру отношения, реализуя свой жизненный цикл либо в ядре либо в цитоплазме или в них обоих. Изощренность природы неисчерпаема, но только в царстве вирусов она позволила себе фантазировать по части выбора для них генетического материала (кольцевые и линейные, фрагментарные, односпиральные, двуспиральные и частично двуспиральные формы РНК и ДНК), позволяя некоторым из них встраивать их геном в геном хозяина либо рекомбинацию между ними. Само многообразие типов геномов у вирусов предполагает существование разных механизмов генетической рекомбинации их с геномом человека, и с помощью только известных в настоящее время их моделей трудно объяснить все возможные варианты рекомбинации. Если рекомбинация между вирусами семейства *Herpesviridae* и человеком объяснима,

Таблица 2.

Белки человека, содержащие гомологичные фрагменты к белкам нескольких вирусов

Table 2. The human proteins containing homologous fragments to the proteins of some viruses

Белки человека/human proteins	Вирусы/ viruses
Убиквилин-4/Ubiquilin-4 (UBQLN4)	Эбола, простого герпеса 1, Эпштейна-Барр/Ebola v., HHV1, EBV
Коллаген, альфа-1(VII) цепь/ Collagen alpha-1(VII) chain (COL7A1)	Эбола, краснухи/ Ebola v., rubella v.
Протокадгерин Fat 3/Protocadherin Fat 3(FAT3)	Гепатита А, гепатита В/HAV, HBV
Серин/аргинин-обогащенный фактор сплайсинга 6 (SRSF6) Serine/arginine-rich splicing factor 6	Гепатита В, краснухи, ВИЧ 1/HBV, rubella, HIV1
РНК-связывающий белок с серин-богатым доменом 1/ RNA-binding protein with serine-rich domain 1 (RNPS1)	Гепатита В, краснухи, Эпштейна-Барр, ТОРС/HBV, rubella, EBV, SARS v.
Матриксный белок 2 с серин/аргинин повтором/ Serine/arginine repetitive matrix protein 2 (SRRM2)	Эпштейна-Барр, краснухи, гепатита В/EBV, rubella v., HBV
Белок SON/ Protein SON (SON)	Гепатита В, Эпштейна-Барр/HBV, EBV
Forkhead- бокс белок K1 / Forkhead box protein K1 (FOXK1)	Эпштейна-Барр, краснухи, гепатита С/ EBV, rubella v., HCV
Белок цинковый палец 265/Zinc finger Ran-binding domain-containing protein 2 (ZNRANB2)	Гепатита С, ТОРС, Эпштейна-Барр / HCV, SARS v., EBV
Rho GTPаза –активирующий белок 23 / Rho GTPase-activating protein 23 (ARHGAP23)	Простого герпеса 1, гепатита С / HHV1, HCV
WAS/WASL- взаимодействующий белок/ WAS/WASL-interacting protein family member 3 (WIPF3)	Гепатита С, кори, краснухи, простого герпеса 1, Эпштейна-Барр/HCV, measles v., rubella v., HHV1, EBV
WD повтор-содержащий белок 44 / WD repeat-containing protein 44 (WDR44)	Краснухи, гепатита С/rubella v., HCV
Гистон-лизин N-метилтрансфераза / Histone-lysine N-methyltransferase SETD1B (SETD1B)	Гепатита С, краснухи, простого герпеса 1, Эпштейна-Барр/ HCV, rubella v., HHV1, EBV
Митоген-активируемая протеин-киназа / Mitogen-activated protein kinase (MAPK1)	Гепатита С, ТОРС / HCV, SARS v.
CREB-связывающий белок/ CREB-binding protein (CREBBP)	Простого герпеса 1, кори/HHV1, measles v.
Белок биоориентации хромосом при клеточном делении, 1-подобный/Biorientation of chromosomes in cell division protein 1-like (BOD1L1)	Краснухи, кори/rubella v., measles v.
Акрозин/Acrosin (ACR)	Кори, краснухи, простого герпеса 1, Эпштейна-Барр/ measles v., rubella v., HHV1, EBV
Таперин/Taperin (TPRN)	Эпштейна-Барр, простого герпеса 1, ТОРС, краснухи/EBV, HHV1, SARS v., rubella v.
Эспин /Espn (ESPN)	Краснухи, простого герпеса 1, Эпштейна-Барр/rubella v., HHV1, EBV
Белки эндогенных ретровирусов человека/Human endogenous retrovirus proteins	Эбола, простого герпеса 1, ВИЧ 1/Ebola v., HHV1, HIV1

Примечание: в скобках указана аббревиатура белков, принятая в базе данных <http://www.nextprot.org>Note: protein abbreviations (according to <http://www.nextprot.org>) are in parentheses.

Abbreviations: EV – Ebola virus; EBV – Epstein-Barr virus; HBV – hepatitis B virus; HCV – hepatitis C virus; HHV1 – human herpesvirus 1; HIV 1 – human immunodeficiency virus 1; MV – measles virus; RV – rubella virus; SARSv – severe acute respiratory syndrome-related coronavirus.

поскольку обе стороны имеет в качестве генома двуспиральную ДНК, а для интеграции генома РНК-содержащих вирусов в геном человека предполагается посредничество ЭРВ человека [3], то объяснения варианта рекомбинации через механизм вставки в ген гемагглютинаина вируса гриппа А фрагмента длиной в 54 нуклеотида из 28S субъединицы рибосомальной РНК при адаптации вируса к росту в культуре клеток фибробластов цыпленка

[12] на сегодняшний день нет. Соответственно возникает вопрос: какая новая гипотетическая модель могла бы объяснить выявленный экспериментальный феномен?

Применительно к описанной интеграции в ген гемагглютинаина фрагмента рибосомальной РНК можно предложить модель, допускающую возможность рекомбинации между мРНК хозяина и комплементарной РНК вируса в цитоплазме, расширив

ее за счет смены матрицы репликации [13]. В последней предполагается однократный переход РНК-зависимой РНК-репликазы с одной матрицы на другую, и она приложима для объяснения рекомбинации между близкородственными штаммами вируса. На рисунке 1 представлена схема гипотетической модели рекомбинации, объясняющая вставку фрагмента мРНК хозяина в геном вируса с онРНК.

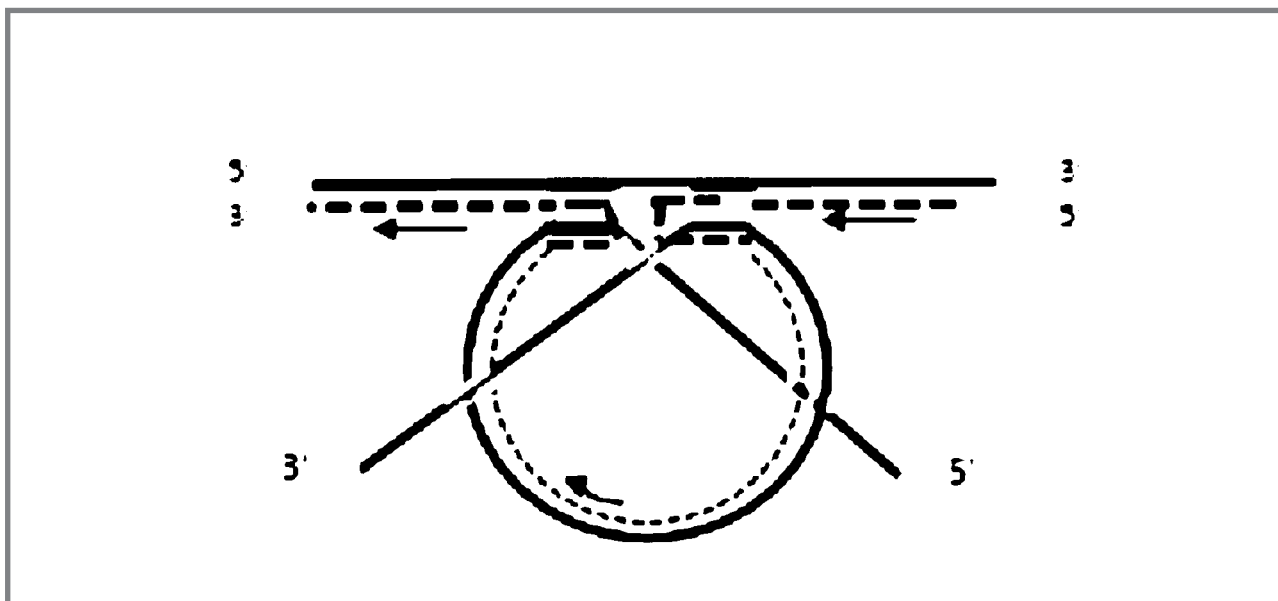
Для ее реализации необходимо наличие между рекомбинируемыми РНК двух пар комплементарных фрагментов, расположенных в вирусной РНК поблизости, а в мРНК хозяина – на отдалении друг от друга, что позволяет при спаривании обеих РНК по комплементарным фрагментам образование петли с пересекающимися концами у мРНК. Первоначально стартовавшая репликация вирусной РНК переключается на репликацию образовавшейся петли мРНК хозяина. По достижении конца петли мРНК РНК-зависимая РНК-полимераза вновь переходит на репликацию вирусной РНК, что обеспечивает интеграцию петлевого фрагмента мРНК в состав геномной РНК вируса. Для включения же экзогенного фрагмента РНК в конец геномной вирусной РНК достаточно наличия одной пары комплементарных фрагментов для обеих РНК и соответственно однократной перемены матрицы репликации [13] с окончанием самой репликации на мРНК.

Предлагаемая нами модель также применима для объяснения механизма рекомбинации между вирусами с (+)- и (-) онРНК. Не исключено, что

расшифровка механизмов рекомбинации между геномом человека и вирусов приведет к новым открытиям в молекулярной биологии, многие достижения которой были связаны с изучением жизненного цикла различных по своей природе вирусов.

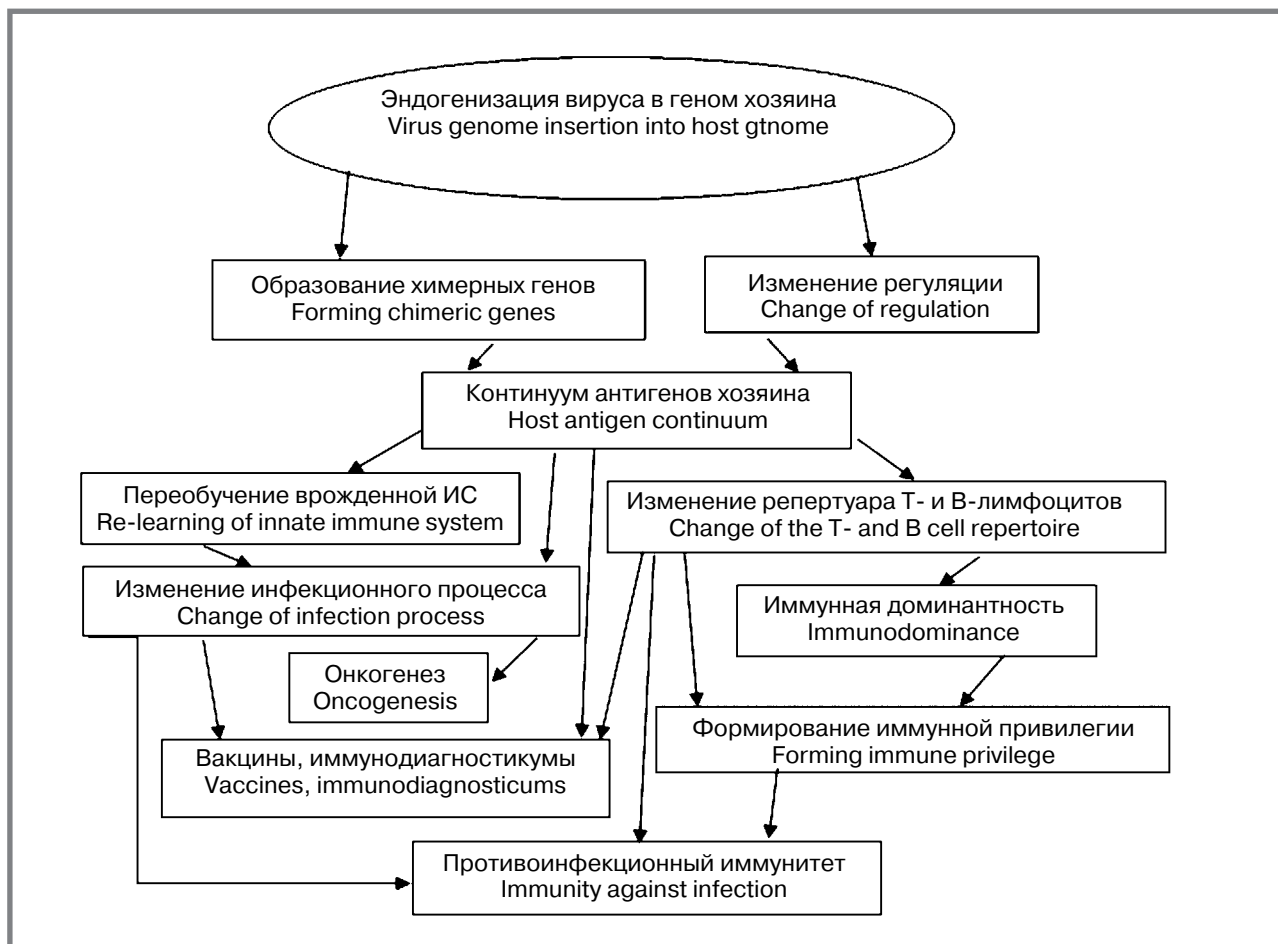
Сравнение первичных структур белков человека и вирусов выявило явную и скрытую распространенность среди них ГФ, и объяснение этому укладывается в концепцию, предполагающую ЭГ вирусов в геном человека в разные моменты, с разными вирусами и типами генома. Если в случае ЭРВ либо генов вирусов Эбола и Борна, их включение в геном человека извне не вызывает сомнения [1,5,6], то в случае выявления коротких ГФ среди белков человека и вирусов возникает неопределенность относительно направленности рекомбинации: внесены ли фрагменты генов от человека вирусу либо от вируса человеку, имея в виду возможность обоюдного обмена генетической информацией. В тех случаях, когда некоторые белки человека содержат ГФ к белкам разных вирусов, то при наличии у одного и того же вируса ГФ разных белков человека (табл. 2) весьма вероятно направленность происшедших рекомбинаций от человека вирусу. Выявление распространенности скрытой эндогенизации малых фрагментов генов затрудняет понимание происхождения белков, так как белки могут быть совершенно различными по своей первичной структуре, но считываемыми с разным сдвигом с одной и той же нуклеотидной последовательности гена, возможно, являющейся мозаикой фрагментов различного происхождения.

**Рисунок 1. Рекомбинация между мРНК хозяина и комплементарной РНК вируса по модели, основанной на смене матрицы репликации**  
**Figure 1. The recombination between a host mRNA and complementary virus RNA according to the model based on the matrix replication change**



Примечание: Пунктирная линия – траектория следования полимеразы по локально комплементарно стыкованным цепям нуклеиновых кислот  
 Note: The dashed line is the trajectory of RNA polymerase path along RNA chains that are locally connected by two complementary sites.

**Рисунок 2. Некоторые возможные проявления эндогенизации генома вируса в геном хозяина**  
**Figure 2. Some possible manifestations of the virus genome insertion into host genome**



Дальнейшее обсуждение эффектов рекомбинаций между геномами человека и вируса хотелось бы предварить замечанием, что они множественны и проявляются на разных уровнях, и автор далек от мысли дать исчерпывающий обзор связанных с ними рассматриваемых ниже эффектов.

Последствия реликтовой и прижизненной рекомбинации геномов человека и вируса могут иметь как сходные, так и различные проявления. В случае реликтовой рекомбинации цепь индуцированных последствий может иметь множество сценариев в иммунологическом аспекте, определяемых тем, что возник ли в результате химерный ген, изменилась ли система регуляции либо произошли оба события (рис. 2).

Возникновение химерного гена и тем более эндогенизация полностью нового гена из вируса в геном человека несомненно повлечет изменения в его иммунной системе (ИС), так как изменится антигенный континуум в организме, а с ним произойдет переобучение врожденной ИС и изменения репертуара Т- и В-лимфоцитов, перестроится реакция организма на инфицирование этим вирусом, которая будет эволюционировать, поскольку эндогенизированный фрагмент гена (ген или геном) вируса будет претерпевать изменения, отличные

от изменений самого вируса, влияя на спектр иммунодоминантных антигенов и формирование противоинфекционного иммунитета и создавая коллизии для исследователей при поисках специфических диагностикумов и вакцин. Последнее особенно ощутимо сегодня в случае ВИЧ, вирусов Денге и Эбола. В реликтовой рекомбинации геномов вирусов и человека можно увидеть дополнительное объяснение полиреактивности и аутореактивности антител [14,15], являющихся серьезной помехой при создании вакцин.

Изменение репертуара В- и Т-клеток при эндогенизации генома вируса в геном человека может проявиться, например, элиминацией тех клеток, рецепторы которых специфичны к белкам вируса, поскольку последние становятся для организма «своими», тем самым «ослепляя» ИС при экзогенном вторжении вируса в организм человека. Для проникшего вируса создается иммунная привилегия – для развития продуктивной клинической инфекции потребуется минимальное количество вирусов, т.е. инфекция реализуется при участии предельно минимального количества вирионов, а выраженный ответ пораженной ИС на инфекцию разворачивается, когда вирусом оказывается поражено множество клеток и органов хозяина

с формированием практически не устранимого резервуара вируса. Иллюстрацией такого сценария служит ВИЧ-инфекция [16]. Другой сценарий разворачивается, возможно, при инфекции вирусом Эбола: его реликтовая эндогенизация в геноме человека, по-видимому, обеспечивает распознавание его ИС как «своего» и беспрепятственное распространение в организме хозяина с высокой летальностью. Несравнимое превосходство вирусов в скорости размножения и мутаций их геномов (ВИЧ, вирусы гепатита С и Денге) над темпами разворачивания механизмов адаптивного иммунитета хозяина обрекает ИС на роль аутсайдера. Отсроченная же выработка антител к вторгшемуся вирусу может быть неэффективной, что характерно, например, при инфекции ВИЧ или гепатите С, поскольку индуцируемые ими антитела не обладают протективным эффектом, и инфекция становится хронической. Здесь параллельно следует заметить, что и успешное противостояние ИС хозяина вирусу, и выведение его из организма, как известно, связано с выработкой иммунного ответа к широкому спектру эпитопов возбудителя, в то время как при его персистенции в организме ИС хоть и не пассивна, ее реакция является ограниченной и охватывает узкий спектр эпитопов вируса. Кроме того, вирусная инфекция дезорганизует саму ИС. В случае, например, ВИЧ или герпеса адаптивная ИС обедняется по линии CD4-лимфоцитов, а при гепатите С поражение паренхимы печени ведет к резкому изменению выработки ею гуморальных компонентов врожденной ИС.

Существование иммуноприлегированных органов (мозг, печень, глаз и др.) дает основание полагать, что они могут служить надежным щитом от ИС для проявляющих к ним тропизм вирусов. В первом приближении эта мысль подкрепляется беспрецедентными масштабами поражения человечества вирусами гепатитов В и С. Однако объяснение их только иммунной привилегией печени, либо изменением репертуара В- и Т-лимфоцитов на системном уровне в результате реликтовой эндогенизации фрагментов генома вируса в геном человека было бы явно недостаточным [17], поскольку после инфицирования развивается персистирующая иммунопатологическая реакция на вирусы со стороны организма и в результате происходит прогрессирование деструкции печени, а сами вирусы гепатитов В и С наделены различными механизмами ускользания от ИС, вызывая часто необратимость инфекционного процесса. При заражении вирусом гепатита С происходит дезорганизация экспрессии сотен генов клетки [18–20]. Трудно дать оценку масштабу изменений, вызываемых вирусом в клетках и затрагивающих экспрессию столь большого числа генов, но следует иметь в виду, что необратимость изменений, как отмечают И. Р. Пригожин и И. Стенгерс [21], начинается тогда, когда сложность эволюционирующей системы превосходит некий порог.

Выявление и анализ взаимодействий вируса и хозяина в инфекционном процессе представляются всегда трудной проблемой, и их сложность может служить основанием для признания в живых системах таких процессов и явлений, которые в физике уже более 100 лет назад, благодаря вкладу А. Эйнштейна, воспринимались как находящиеся за пределами человеческого восприятия и жизненного опыта, открытие которых невозможно без предшествующих логических построений, и лишь основанные на них эксперименты способны подтвердить реальность этих процессов. В анализируемой нами проблеме скрытым для исследователя процессом может быть синтез криптоических пептидных последовательностей с вирусных геномов за счет изменения рамки считывания и участие их в патогенезе инфекции. Как новые источники иммунных эпитопов криптоические пептидные последовательности могут влиять на иммунную доминантность и индуцировать образование антител, идентификация которых требует использования криптоических эпитопов, воссоздание структуры которых на первом этапе возможно лишь через логическое построение, используя методы биоинформационного анализа.

Как и прижизненная, реликтовая интеграция фрагментов генома человека в геном вируса не повлияет на собственный континуум антигенов человека и репертуар его Т- и В-клеток, но возникшие химерные гены у вируса, мимикрируя частично белки человека, затрудняют распознавание ИС хозяина как «несвоих» компонентов вирусов, облегчая развитие инфекционного процесса. Соответственно выработка к ним антител и формирование иммунитета также будут ограничены или невозможными, и они будут слабыми иммуногенами при попытке создать на их основе вакцины. Внедренные в геном вируса фрагменты генома человека гипотетически могли бы служить консервативной основой тех вирусных белков, в которые они интегрированы, поскольку кодируемые ими фрагменты белков, являясь «своими» для ИС хозяина, будут менее подвержены селекционному давлению с ее стороны. В этом аспекте следует предостеречь от больших надежд и ожиданий относительно создания вакцин к быстро мутирующим вирусам, нацеленных на консервативные области их белков без предварительного анализа их происхождения. Существующая сегодня огромная база данных первичных структур белков человека и вирусов позволяет до разворачивания экспериментальных исследований выявить с помощью компьютерного анализа являются ли консервативные области белков вирусов гомологичными белкам человека, т.е. реликтовыми приобретениями, и при их обнаружении предотвратить заведомо бесплодные направления поиска. Эпоха абсолютного эмпиризма в вакцинологии уходит в прошлое.

Последствия прижизненной интеграции вирусного генома в геном человека рассматриваются

как «обоюдоострый меч» [22]. С одной стороны, ЭГ вируса (например, ВИЧ 1 или вирусы семейства *Herpesviridae*) переводит его в латентное состояние, которое может длиться долго, но способное под воздействием различных факторов прерваться, приводя к реактивации вируса. Пожизненное латентное состояние вирусов затрудняет создание и использование вакцин против них и практически не поддается искоренению. В случае же персистирующих инфекций (например, гепатит В) вирус не элиминируется из клеток после первичной инфекции и продолжает реплицироваться с различной скоростью, которая и будет определять спектр клинических проявлений: от бессимптомного течения до перерождения пораженного органа, включая и онкогенез.

В завершение обсуждения хотелось бы подчеркнуть, что одно из проявлений полезности биоинформатики применительно к анализу вирусов, патогенных для человека, заключается в том, что стало возможно «заглянуть» в прошлое вирусов и человека и выявить следы происходивших между ними обменов генетической информацией [23–26]. Они особенно очевидны в случае полногеномной интеграции ЭРВ человека.

Выполненный анализ позволяет предполагать что рекомбинация меньших масштабов происходила многократно в прошлом и в нее были вовлечены многие патогенные для человека вирусы, а для некоторых из них интеграция с геномом человека (облигатная или возможная) является одной из стадий

их жизненного цикла. Исход вирусной инфекции определяется реакциями ИС хозяина, распознаванием ею чужеродных компонентов вторгшегося в организм вируса, и в этом аспекте рекомбинация в обоих направлениях (с переносом части генома от человека вирусу и от вируса человеку) дополняет возможности вируса ускользнуть от ИС хозяина и уменьшает шансы для создания вакцин против него и высокоспецифичных диагностикумов

Нельзя не отметить, что рекомбинация геномов человека и поражающих его вирусов – не единственный канал изменения генетического содержания вирусов. Природа не лишила их возможности рекомбинироваться друг с другом даже при наличии резких структурных отличий их геномов. Поэтому понимание происхождения вирусов возможно лишь при системном анализе, охватывающем всю иерархию царства вирусов; он открывает неожиданные связи как между вирусом и хозяином, так и между кажущимися далеко отстоящими друг от друга по происхождению вирусами [1–6, 23–26]. Их выявление способствует лучшему пониманию функционирования ИС против патогена и формированию новых принципов создания вакцин. Приоритеты фундаментальной иммунологии как основы вакцинологии должны быть первостепенными. Их игнорирование может обернуться продолжением бесплодной и нескончаемой чередой попыток поймать удачу, как это случилось с поисками вакцины против ВИЧ.

## Литература

1. 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.
2. Jachiet P.A., Colson P., Lopez P., Baptiste E. Extensive gene remodeling in the viral world: new evidence for nongradual evolution in the mobilome network. *Genome Biol. Evol.* // 2014. Vol. 6, N. 9. P. 2195–2205. doi:10.1093/gbe/evu168
3. Stedman K. M. Deep Recombination: RNA and ssDNA Virus Genes in DNA Virus and Host Genomes. // *Annu. Rev. Virol.* 2015. Vol. 2, P. 203–217. doi: 10.1146/annurev-virology-100114-055127.
4. Georgiades K., Raoult D. How microbiology helps define the rhizome of life. // *Front Cell Infect Microbiol.* 2012. Vol. 2:60. doi: 10.3389/fcimb.2012.00060.
5. Katzourakis A., Gifford R.J. Endogenous Viral Elements in Animal Genomes. // *PLoS Genet.* 2010. Vol. 6(11): e1001191. doi:10.1371/journal.pgen.1001191.
6. Belyi V.A., Levine A.J., Salka A.M. Unexpected inheritance: multiple integrations of ancient Bornavirus and Ebolavirus/Marburgvirus sequences in vertebrate genomes. // *PLoS Pathog.* 2010. Vol. 6(7):e1001030. doi: 10.1371/journal.ppat.1001030.
7. Suntsova M., Garazha A., Ivanova A., Kaminsky D., Zhavoronkov A., Buzdin A. Molecular functions of human endogenous retroviruses in health and disease. // *Cell. Mol. Life Sci.* 2015. Vol. 72, P. 3653–3675. DOI 10.1007/s00018-015-1947-6.
8. Fu M., Denga R., Wang J., Wang X. (2008). Detection and analysis of horizontal gene transfer in herpesvirus. // *Virus Res.* Vol. 131, P. 65–76. DOI:10.1016/j.virusres.2007.08.009.
9. Holzerlandt R., Orengo C., Kellam P., Alba, M. M. Identification of new herpesvirus gene homologs in the human genome. // *Genome Res.* 2002. Vol. 12, P. 1739–1748. DOI: 10.1101/gr.334302.
10. Barrangou R. CRISPR-Cas systems and RNA-guided interference. // *Wiley Interdiscip Rev RNA.* 2013. Vol. 4, N. 3, P. 267–78. doi:10.1002/wrna.1159.
11. Charpentier E., Richter H., van der Oost J., White M.F. Biogenesis pathways of RNA guides in archaeal and bacterial CRISPR-Cas adaptive immunity. // *FEMS Microbiology Reviews.* 2015. Vol. 39, N. 3. P. 428–441. doi: 10.1093/femsre/fuv023.
12. Khatchikian D., Orlich M., Rott R. Increased viral pathogenicity after insertion of a 28S ribosomal RNA sequence into the haemagglutinin gene of an influenza virus. *Nature.* 1989; 340 (6229): 156–157. DOI: 10.1038/340156a0.
13. Romanova LI, Blinov VM, Tolskaya EA et al. The primary structure of crossover regions of intertypic poliovirus recombinants: a model of recombination between RNA genomes. // *Virology.* 1986; 155 (1): 202–213.
14. Харченко Е.П. Иммуноэпитопный континуум родства белков и полиреактивность и аутореактивность антител // *Медицинская иммунология.* 2015. Т. 17, № 4. С. 335–346. doi: 10.15789/1563-0625-2015-4-335-346.
15. Харченко Е.П. Возможные коллизии в иммунодиагностике вирусных инфекций и вакцинации. // *Инфекция и иммунитет.* 2016. Т. 6, № 2. С. 157–164. doi: 10.15789/2220-7619-2016-157-164.
16. Keele BF, Giorgi EE, Salazar-Gonzalez JF et al. Identification and characterization of transmitted and early founder virus envelopes in primary HIV-1 infection. // *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008. Vol. 105, P. 7552–7557. doi: 10.1073/pnas.0802203105.
17. Харченко Е.П. Иммуная привилегия: патологический аспект // *Иммунология.* 2009. Т. 30. N. 4. С. 249–255.
18. Gale MJr, Foy EM. Evasion of intracellular host defence by hepatitis C virus. // *Nature.* 2005. Vol. 436. P. 939–945.
19. Lloyd AR, Jagger E, Post JJ et al. Host and viral factors in the immunopathogenesis of primary hepatitis C virus infection. // *Immunology and Cell Biology.* 2007. Vol. 85, P. 24–32.
20. Rehermann B, Nascimben M. Immunology of hepatitis b virus and hepatitis c virus infection. // *Nature Reviews Immunology* -2005.-Vol. 5 - P. 215–229.
21. Пригожин И.Р., Стенгерс И. Порядок из хаоса. М: Прогресс 1986. с432.
22. Traylen CM, Patel HR, Fondaw W. et al. Virus reactivation: a panoramic view in human infections. // *Future Virol.* 2011. Vol. 6, N. 4. P. 451–463. DOI: 10.2217/fvl.11.21.
23. Kooin EV, Doljab VV, Krupovic M. Origins and evolution of viruses of eukaryotes: The ultimate modularity. // *Virology.* 2015; 479–480; 2–25. doi.org/10.1016/j.viro.2015.02.039.
24. Krupovic M, Zhi N, Li J, Hu G et al. Multiple layers of chimerism in a single-stranded DNA virus discovered by deep sequencing. // *Genome Biol Evol.* 2015; 7 (4): 993–1001. doi: 10.1093/gbe/evv034.
25. Krupovic M, Forterre P. Single-stranded DNA viruses employ a variety of mechanisms for integration into host genomes. // *Ann NY Acad Sci.* 2015; 134: 41–53. doi: 10.1111/nyas.12675.

26. Харченко Е.П. Распространенность в геноме вирусов человека малых гомологичных и комплементарных фрагментов и возможная их роль // *Инфекция и иммунитет*. 2017. Т. 7, № 4. С. 393–404. doi: 10.15789/2220-7619-2017-4-393-404.

## References

- Johnson WE. Endogenous Retroviruses in the Genomics Era. *Annu. Rev. Virol.* 2015; 2: 135–159. doi: 10.1146/annurev-virology-100114-054945.
- Jachiet PA, Colson P, Lopez P, Baptiste E. Extensive gene remodeling in the viral world: new evidence for nongradual evolution in the mobilome network. *Genome Biol. Evol.* 2014; 6 (9): 2195–2205. doi:10.1093/gbe/evu168
- Stedman KM. Deep Recombination: RNA and ssDNA Virus Genes in DNA Virus and Host Genomes. *Annu. Rev. Virol.* 2015; 2: 203–217. doi: 10.1146/annurev-virology-100114-055127.
- Georgiades K, Raoult D. How microbiology helps define the rhizome of life. *Front Cell Infect Microbiol.* 2012; 2: 60. doi: 10.3389/fcimb.2012.00060.
- Katzourakis A, Gifford RJ. Endogenous Viral Elements in Animal Genomes. *PLoS Genet.* 2010; 6 (11): e1001191. doi:10.1371/journal.pgen.1001191.
- Belyi VA, Levine AJ, Skalka AM. Unexpected inheritance: multiple integrations of ancient Bornavirus and Ebolavirus/Marburgvirus sequences in vertebrate genomes. *PLoS Pathog.* 2010; 6 (7): e1001030. doi: 10.1371/journal.ppat.1001030.
- Suntova M, Garazha A, Ivanova A et al. Molecular functions of human endogenous retroviruses in health and disease. *Cell. Mol. Life Sci.* 2015; 72: 3653–3675. DOI: 10.1007/s00018-015-1947-6.
- Fu M, Denga R, Wang J, Wang X. Detection and analysis of horizontal gene transfer in herpesvirus. *Virus Res.* 2008; 131: 65–76. DOI:10.1016/j.virusres.2007.08.009.
- Holzerlandt R, Orengo C, Kellam P, Alba MM. Identification of new herpesvirus gene homologs in the human genome. *Genome Res.* 2002; 12: 1739–1748. DOI: 10.1101/gr.334302.
- Barrangou R. CRISPR-Cas systems and RNA-guided interference. *Wiley Interdiscip Rev RNA.* 2013; 4 (3): 267–78. doi:10.1002/wrna.1159.
- Charpentier E, Richter H, van der Oost J, White M.F. Biogenesis pathways of RNA guides in archaeal and bacterial CRISPR-Cas adaptive immunity. *FEMS Microbiology Reviews.* 2015; 39 (3): 428–441. doi: 10.1093/femsre/fuv023.
- Khatchikian D, Orlich M, Rott R. Increased viral pathogenicity after insertion of a 28S ribosomal RNA sequence into the haemagglutinin gene of an influenza virus. *Nature.* 1989; 340 (6229): 156–157. DOI: 10.1038/340156a0.
- Romanova LI, Blinov VM, Tolskaya EA et al. The primary structure of crossover regions of intertypic poliovirus recombinants: a model of recombination between RNA genomes. *Virology.* 1986; 155 (1): 202–213.
- Kharchenko EP. Immune epitope continuum of the protein relationships, poly- and autoreactivity of antibodies. *Medical Immunology (Russia).* 2015; 17 (4): 335–346 (In Russ.). doi: 10.15789/1563-0625-2015-4-335-346.
- Kharchenko EP. The possible collisions in virus infection immunodiagnostics and vaccination. *Russian Journal of Infection and Immunity.* 2016; 6 (2): 157–164 (In Russ.). doi: 10.15789/2220-7619-2016-2-157-164.
- Keele BF, Giorgi EE, Salazar-Gonzalez JF et al. Identification and characterization of transmitted and early founder virus envelopes in primary HIV-1 infection. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008; 105: 7552–7557. doi: 10.1073/pnas.0802203105.
- Kharchenko EP. Immune privilege: pathological aspect. *Immunology.* 2009; 30 (4): 249–255 (In Russ.).
- Gale MJr, Foy EM. Evasion of intracellular host defence by hepatitis C virus. *Nature.* 2005; 436: 939–945.
- Lloyd AR, Jagger E, Post JJ et al. Host and viral factors in the immunopathogenesis of primary hepatitis C virus infection. *Immunology and Cell Biology.* 2007; 85: 24–32.
- Rehermann B, Nascimbeni M. Immunology of hepatitis b virus and hepatitis c virus infection. *Nature Reviews Immunology.* 2005; 5: 215–229.
- Prigogine IR, Stengers I. Order out of chaos. Moscow. Progress 1986: 432.
- Traylen CM, Patel HR, Fondaw W. et al. Virus reactivation: a panoramic view in human infections. *Future Virol.* 2011; 6 (4): 451–463. DOI: 10.2217/fvl.11.21.
- Koonin EV, Doljab VV, Krupovic M. Origins and evolution of viruses of eukaryotes: The ultimate modularity. *Virology.* 2015; 479–480: 2–25. doi.org/10.1016/j.virol.2015.02.039.
- Krupovic M, Zhi N, Li J, Hu G et al. Multiple layers of chimerism in a single-stranded DNA virus discovered by deep sequencing. *Genome Biol Evol.* 2015; 7 (4): 993–1001. doi: 10.1093/gbe/evv034.
- Krupovic M, Forterre P. Single-stranded DNA viruses employ a variety of mechanisms for integration into host genomes. *Ann NY Acad Sci.* 2015; 134: 41–53. doi: 10.1111/nyas.12675.
- Kharchenko EP. Occurrence of small homologous and complementary fragments in human virus genomes and their possible role. *Russian Journal of Infection and Immunity.* 2017; 7 (4): 393–404 (In Russ.). doi: 10.15789/2220-7619-2017-4-393-404.

## Об авторе

- Евгений Петрович Харченко – к. 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: 05.08.2019. Принята к печати: 06.11.2019.

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: 05.08.2019. Accepted: 06.11.2019.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-6-15-25>

## Особенности эпидемического процесса при гриппе и его этиологии в странах Северного и Южного полушарий в период циркуляции пандемического вируса A(H1N1)pdm09 (по данным ВОЗ)

Л. С. Карпова\*, М. Ю. Пелих, Н. М. Поповцева, Т. П. Столярова, К. М. Волик

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

### Резюме

**Актуальность.** Для гриппа характерно глобальное распространение и различие его сезонности в странах с умеренным и тропическим климатом. Актуальность изучения антигенной изменчивости вирусов гриппа обусловлена тем, что изменение антигенной структуры является эволюционным механизмом приспособляемости вируса для обеспечения своей выживаемости и причиной ежегодных эпидемий. **Цель данной работы** – выявление особенностей географического распространения гриппа (сезонности), этиологии и темпов антигенной изменчивости вирусов гриппа А и В. **Материалы и методы.** На основании данных Справочных научно-исследовательских центров ВОЗ собрана информация о циркулирующих штаммах вирусов гриппа с 1975 г. А(Н3N2), с 1977 г. А(Н1N1) и типа В линий Ямагата и Виктория с 1987 г. по 2019 г., а также данные о количестве всех выявленных вирусов гриппа и отдельных штаммов, циркулировавших в странах Северного и Южного полушарий с 2008 г. по 2018 г. **Результаты и обсуждение.** Анализ глобального распространения гриппа, его этиологии и антигенной изменчивости вирусов, по данным ВОЗ, показал, что вирус гриппа А(Н1N1)pdm09 был основным возбудителем эпидемий и региональных вспышек в сезоны высокой активности гриппа во всех странах, кроме США и Канады, где доминировали вирусы гриппа А(Н3N2) и В. В странах с выраженной сезонностью смена сезона приводила к смене этиологии гриппа, а в тропических странах вирус А(Н1N1)pdm09 чаще оставался доминирующим во все сезоны года. **Выводы.** Подтверждена выраженная сезонность гриппа в северных странах и ее отсутствие в тропических, где преобладали региональные вспышки во все сезоны года. Подтверждена низкая антигенная изменчивость штаммов гриппа А(Н1N1), а самая высокая – А(Н3N2). Среди штаммов гриппа В линия Виктория обладала меньшей антигенной изменчивостью, т.к. продолжительность ее циркуляции до появления нового дрейф-варианта была больше, чем у линии Ямагата. Показана тенденция увеличения общей продолжительности циркуляции вирусов гриппа В/Виктория, А(Н1N1) и В/Ямагата за счет увеличения циркуляции до появления новых дрейф-вариантов.

**Ключевые слова:** географическое распространение, сезонность гриппа, антигенная изменчивость вирусов А(Н1N1), А(Н3N2), В/Ямагата и В/Виктория

Конфликт интересов не заявлен.

**Для цитирования:** Карпова Л. С., Пелих М. Ю., Поповцева Н. М. и др. Особенности эпидемического процесса при гриппе и его этиологии в странах Северного и Южного полушарий в период циркуляции пандемического вируса А(Н1N1)pdm09 (по данным ВОЗ). Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2019; 18 (6): 15–25. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-6-15-25>.

### Features of Epidemic Process of Influenza and its Etiology in the Countries of the Northern and Southern Hemispheres in the Period of Circulation of Pandemic Virus A(H1N1)pdm09 (According to WHO)

LS Karpova\*\*, MYu Pelikh, NM Popovtseva, TP Stolyarova, KM Volik

#### Abstract

**Relevance.** Influenza is characterized by global distribution and the difference in its seasonality in countries with temperate and tropical climates. The importance of studying antigenic variation of influenza viruses due to the fact that changes in the antigenic structure is an evolutionary mechanism of adaptation of the virus to ensure its survival and cause annual epidemics. **Aims.** The Aim of this study was to identify the peculiarities of the geographical spread of influenza (seasonal), etiology and the rate of antigenic variability of influenza viruses A and B. **Materials and methods.** Based on data from WHO Reference research centers, information was collected on circulating influenza virus strains from 1975 A(H3N2), 1977 A(H1N1)pdm09 and type B of the Yamagata and Victoria lines from 1987 to 2019, as well as data on the number of all identified influenza viruses and individual strains circulating in the Northern and Southern hemispheres from 2008 to 2018. **Results and discussion.** Analysis of the global spread of influenza, its etiology and antigenic variability of viruses, according to WHO, showed that the influenza A(H1N1)pdm09 virus was the main causative agent of epidemics and

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

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



regional outbreaks in seasons of high influenza activity in all countries except the United States and Canada, where influenza A(H3N2) and B viruses dominated in countries with severe seasonality, the change of season led to a change in the etiology of influenza, and in tropical countries, the A(H1N1)pdm09 virus more often remained dominant in all seasons of the year. **Conclusions.** The pronounced seasonality of influenza in Northern countries and its absence in tropical countries, where regional outbreaks prevailed in all seasons of the year, were confirmed. Low antigenic variability of influenza A(H1N1)pdm09 strains was confirmed, and the highest – A(H3N2). Among influenza B strains in the Victoria line had less antigenic variability, because the duration of its circulation before the appearance of a new drift variant was longer than that of the Yamagata line. The tendency to increase the total duration of circulation of influenza viruses B/Victoria, A(H1N1)pdm09 and B/Yamagata due to increased circulation before the emergence of new drift variants is shown.

**Key words:** geographical distribution, influenza seasonality, antigenic variability of viruses A(H1N1), A(H3N2), B/Yamagata and B/Victoria

No conflict of interest to declare.

**For citation:** Karpova LS, Pelikh MYu, Popovtseva NM et al. Features of Epidemic Process of Influenza and its Etiology in the Countries of the Northern and Southern Hemispheres in the Period of Circulation of Pandemic Virus A(H1N1)pdm09 (According to WHO). *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019; 18 (6): 15–25 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-6-15-25>.

### Введение

Для гриппа характерно глобальное распространение и различие его сезонности в странах с умеренным и тропическим климатом. Так, Юго-Восточная Азия, по мнению многих исследователей, является местом происхождения вирусов гриппа A(H3N2) [1–5]. В то же время о месте происхождения вирусов гриппа A(H1N1) и В единого мнения нет, считается что для них азиатское происхождение менее вероятно [6]. Названия штаммов вирусов гриппа зачастую получают по месту первого их обнаружения, и экспериментальные модели (компьютерные программы), имитирующие экологическую и эволюционную динамику гриппа в метапопуляции, создаются с учетом температур севера, тропиков и умеренного юга [7].

Актуальность изучения антигенной изменчивости вирусов гриппа обусловлена тем, что изменение антигенной структуры является эволюционным механизмом приспособляемости вируса для обеспечения своей выживаемости и причиной ежегодных эпидемий [8]. Считается, что антигенный дрейф вирусов гриппа A(H3N2) носит непрерывный поступательный характер, а вирусы гриппа A(H1N1) эволюционируют по «молчащему пути», пока аккумуляция их мутаций не приводит к появлению вируса со свойствами оптимальными для эпидемического распространения.

**Цель данной работы** – выявление особенностей географического распространения гриппа (сезонности), этиологии и темпов антигенной изменчивости вирусов гриппа А и В.

### Материалы и методы

В качестве источников информации об уровнях географического распространения заболеваний гриппом и о циркулирующих вирусах гриппа в странах Северного и Южного полушарий использовали сайты FluNet WHO, Европы (FluNewsEurope), Канады (FluWatch), США (CDC), Ю. Америки (PAHO), Австралии (Australia Influenza Report) и Новой Зеландии (New Zealand Public Health Surveillance).

На основании данных Справочных научно-исследовательских центров ВОЗ собрана информация о циркулирующих штаммах вирусов гриппа: A(H3N2) с 1975 г, A(H1N1) с 1977 г. и типа В линий Ямагата и Виктория с 1987 г. по 2019 г., а также данные о количестве всех выявленных вирусов гриппа и отдельных штаммов, циркулировавших в странах Северного и Южного полушарий в 2008–2018 гг. [9].

Уровень географического распространения гриппа оценивается по методике ВОЗ (с учетом числа лабораторно подтвержденных случаев гриппа и уровня заболеваемости на определенной территории страны), как спорадический, локальный, региональный и широко распространенный [10,11]. Широко распространенный уровень – случаи заболевания гриппом лабораторно подтверждены, и заболеваемость превышает базовую линию в одном или более регионах страны, включающих в себя более 50% численности населения. Региональный уровень – эпидемический порог превышен в одном или более регионах, с населением, составляющим менее 50% от всего населения, и случаи заболевания лабораторно подтверждены. При локальных вспышках лабораторно подтвержденная заболеваемость гриппом регистрируется на ограниченной территории внутри региона. Спорадический уровень – регистрируются отдельные лабораторно подтвержденные случаи гриппа, и заболеваемость не превышает обычный уровень. Активность гриппа отсутствует – лабораторно подтвержденных случаев гриппа нет.

Статистическая обработка полученных результатов проведена с применением t-критерия Стьюдента при уровне значимости  $P = 95\%$ . Линии тренда рассчитаны по методу наименьших квадратов в программе Excel.

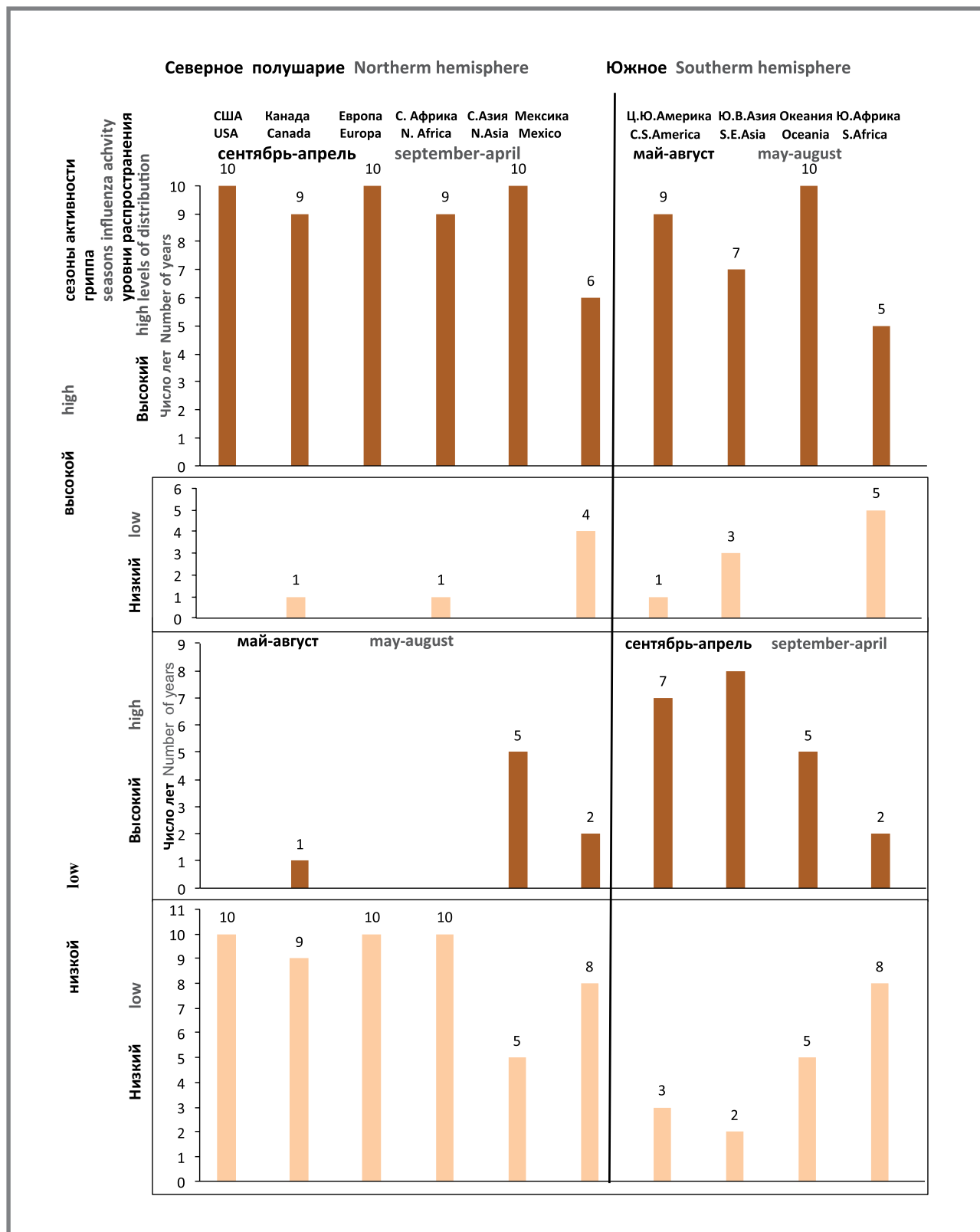
### Результаты и обсуждение

**Географическое распространение гриппа в сезоны высокой и низкой активности в 2008 – 2018 гг.**

Анализ географического распространения гриппа проведен по сезонам высокой и низкой

**Рисунок 1. Число лет с высоким и низким уровнем географического распространения в сезоны высокой и низкой активности гриппа в 2009–2019 гг.**

**Figure 1. Number of years with high and low geographical distribution in the seasons of high and low influenza activity from 2009 to 2019**



активности гриппа в году (эпидемический и неэпидемический сезоны) (рис. 1). В странах Северного полушария сезон высокой активности гриппа наблюдается с сентября по апрель, а сезон

низкой – с мая по август, в странах Южного полушария, наоборот – с мая по август сезон высокой активности гриппа, а с сентября по апрель – низкой. За 10-летний период (с сентября 2008 г. по август

## Original Articles

2018 г.) было по 10 сезонов высокой и низкой активности в наблюдаемых странах и территориях (США, Канада, Европа, Мексика, Северная и Юго-Восточная Азия, Центральная и Южная Америка, Океания, Северо-Западная и Юго-Восточная Африка). Высоким уровнем географического распространения считали проявления эпидемического процесса при гриппе в виде эпидемий и региональных вспышек, низким уровнем распространения гриппа – локальные вспышки и спорадические заболевания.

В сезон высокой активности гриппа преобладал высокий уровень распространения гриппа в странах Северного и Южного полушарий. Низкий уровень распространения гриппа в этом сезоне наблюдали редко – в Канаде, Северной Африке и Центральной и Южной Америке (по 1 году), чаще в Юго-Восточной Азии (3 года) и Мексике (4 года), а в Южной Африке так же часто, как и высокий уровень (5 лет).

В сезон низкой активности гриппа преобладал низкий уровень распространения гриппа, особенно в Северном полушарии: в США, в странах Европы и Северной Африке (все 10 лет), в Канаде (9 лет), Мексике (8 лет), а в Южном полушарии только в Южной Африке (8 лет). Высокий уровень распространения гриппа в сезон низкой активности наблюдали редко – в Канаде (1 год), в Мексике и Южной Африке (по 2 года), так же часто, как и низкий уровень в Северной Азии и Океании (по 5 лет), а чаще в странах Юго-Восточной Азии (8 лет) и Центральной и Южной Америки (7 лет).

#### Сезонность гриппа в странах Северного и Южного полушарий

Сезонность определялась различием уровня географического распространения гриппа между сезонами высокой и низкой активности в году.

В США, Европе и Канаде в сезон высокой активности гриппа регистрировали самый высокий уровень распространения (эпидемии по 10 и 9 лет), а в сезон низкой активности – самый низкий уровень (спорадическая заболеваемость 8 и 9 лет). Различия между сезонами высокой и низкой активности на этих территориях были максимальными, и сезонность гриппа была наиболее выраженной (рис. 2).

В странах Северной Африки в сезоны высокой активности гриппа так же в основном регистрировали, эпидемии (9 лет), а в сезон низкой активности уровень распространения был не самым низким (локальные вспышки 7 лет), т. е. сезонность была менее выраженной, чем в северных странах (США, Канада, страны Европы).

В странах Северной Азии в сезон высокой активности гриппа уровень распространения был самым высоким (эпидемии 10 лет), а в сезон низкой активности – и высоким (эпидемии и региональные вспышки 5 лет) и низким (локальные вспышки 5 лет), то есть сезонность была менее выраженной, чем в Северной Африке.

В Мексике сезоны высокой активности гриппа отличались не самым высоким уровнем распространения, 6 лет преобладали региональные вспышки, а в сезоны низкой активности – низким уровнем (спорадическая заболеваемость 8 лет), но были 2 года региональных вспышек.

В странах Южной Африки в сезоны высокой активности наблюдали и высокий уровень распространения (эпидемии и региональные вспышки), и низкий (локальные вспышки и спорадическая заболеваемость), а в сезоны низкой активности преобладал низкий уровень распространения (локальные вспышки 3 года и спорадическая заболеваемость 5 лет).

В странах Океании в сезоны высокой активности гриппа уровень его распространения был высоким (эпидемии и региональные вспышки), а в сезоны низкой активности уровень распространения был и высоким (в виде региональных вспышек) и низким (локальные вспышки и спорадическая заболеваемость).

В странах Юго-Восточной Азии и Центральной и Южной Америки в основном был высокий уровень географического распространения гриппа (в виде региональных вспышек) во все сезоны года, то есть сезонность гриппа отсутствовала.

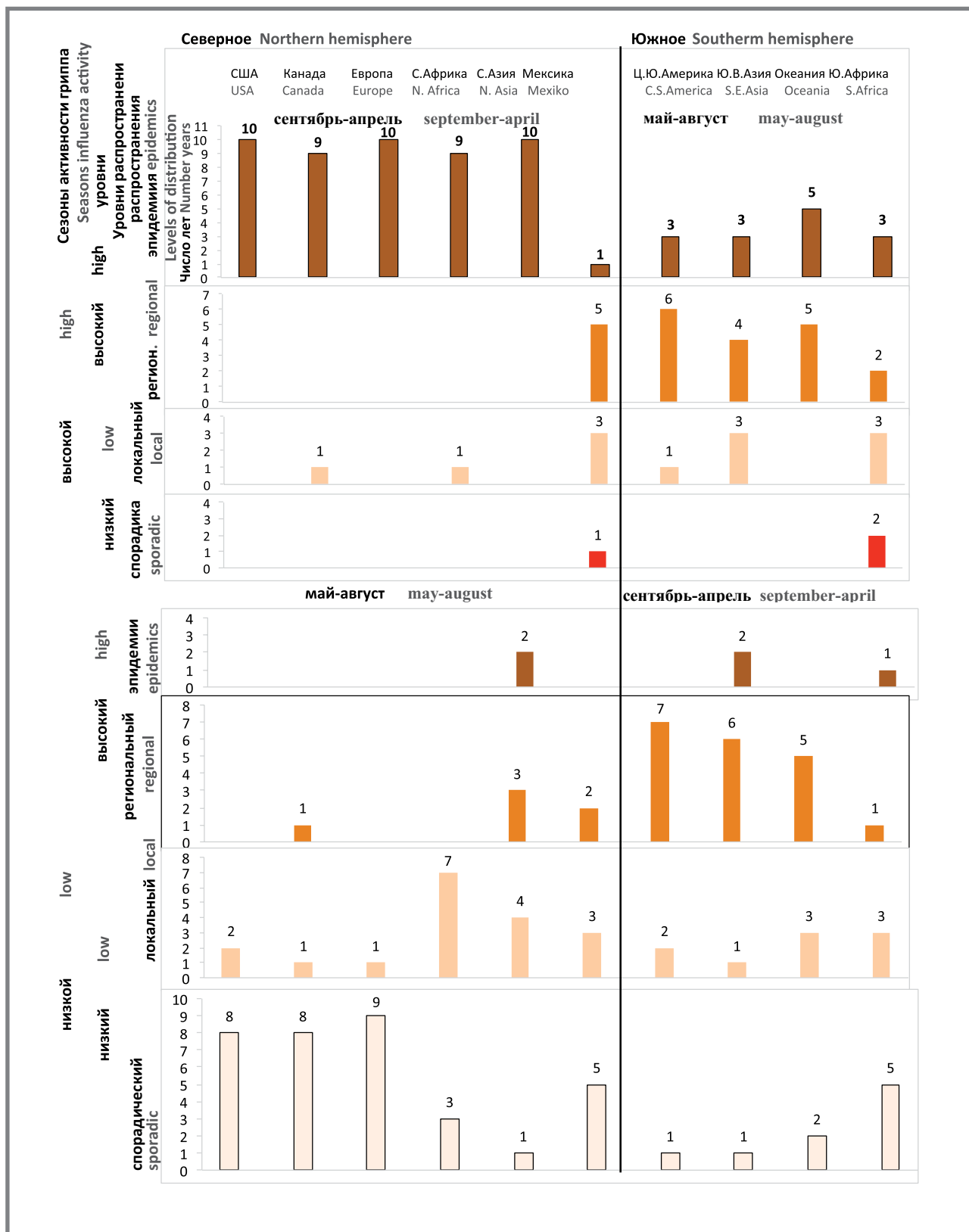
Таким образом, в Северном полушарии (США, Канада, страны Европы) сезонность гриппа была резко выражена. В тропических странах Юго-Восточной Азии и Центральной и Южной Америки сезонность гриппа отсутствовала. По сравнению с северными странами, сглаженность сезонности гриппа в Мексике и странах Южной Африки обусловлена более низким уровнем его распространения в сезоны высокой активности, а в странах Северной Африки и Северной Азии – более высоким уровнем распространения в сезоны низкой активности гриппа. В странах Океании сезонность была ниже, чем в странах с выраженной сезонностью (США, Канада, страны Европы), но выше чем в регионах, где сезонности не было (Юго-Восточная Азия и Центральная и Южная Америка).

#### Этиология гриппа в сезоны высокой и низкой активности гриппа

За 10 анализируемых лет в сезоны высокой активности гриппа вирус A(H1N1)pdm09 доминировал в странах Центральной и Южной Америки в течение 7 лет, Мексике 6 лет, Северной и Южной Африки и Юго-Восточной Азии по 5 лет, Европы, Северной Азии и Океании по 4 года (рис. 3). И только в США чаще возбудителем эпидемий и вспышек был вирус гриппа A(H3N2), а в Канаде – вирус гриппа B (по 5 лет).

В сезоны низкой активности гриппа в этиологии вспышек и спорадических заболеваний в странах Северного полушария доминировал грипп B: в США и Канаде (по 8 лет), в странах Европы и Северной Африки (по 7 лет), а в странах Южного полушария грипп B встречался редко. Грипп A(H3N2)

**Рисунок 2. Сезонность гриппа по различию уровней распространения в сезоны высокой и низкой активности гриппа в 2009–2019 гг.**  
**Figure 2. Seasonality of influenza by different levels of distribution in the seasons of high and low influenza activity from 2009 to 2019**

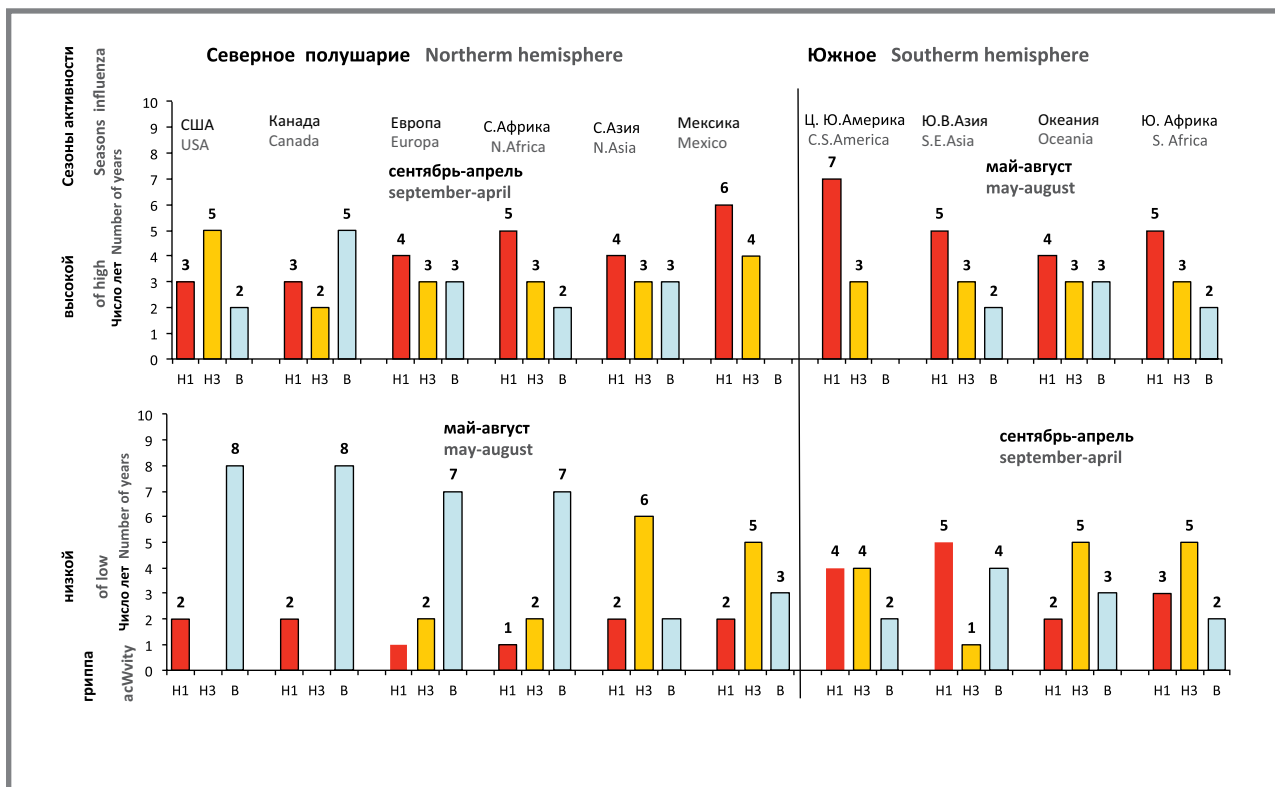


чаще вызывал вспышки в странах С. полушария: в С. Азии (6 лет) и Мексике (5), а в Южном полушарии – в Океании и Южной Африке (по 5 лет). Вирус гриппа A(H1N1)pdm09 чаще вызывал эпидемии

и региональные вспышки в Юго-Восточной Азии (5 лет) и был основным возбудителем региональных вспышек в Центральной и Южной Америке, также часто, как вирус гриппа A(H3N2) (по 4 года каждый).

**Рисунок 3. Число лет с доминированием вирусов гриппа A(H1N1), A(H3N2) и B в этиологии заболеваний в сезоны высокой и низкой активности гриппа в 2009 – 2019 гг.**

**Figure 3. Number of years with the predominance of influenza viruses A(H1N1), A(H3N2) and B in the etiology of diseases in seasons of high and low activity influenza from 2009 to 2019**



Таким образом, в сезоны высокой активности гриппа в странах Северного и Южного полушарий основным возбудителем эпидемий и вспышек был вирус гриппа A(H1N1)pdm09, кроме США и Канады, где доминировали вирусы гриппа A(H3N2) и типа B соответственно. В сезоны низкой активности гриппа в северных странах доминировал вирус гриппа B, а вирус гриппа A(H3N2) – в странах с умеренным климатом в Северном полушарии (страны Северной Азии и Мексика) и Южном полушарии (Океания и Южная Африка). Вирус гриппа A(H1N1)pdm09 – был основным возбудителем эпидемий и региональных вспышек в тропических странах Юго-Восточной Азии (наряду с гриппом A(H3N2)), Центральной и Южной Америки, как в сезоны высокой, так и низкой активности гриппа.

В странах с выраженной сезонностью смена сезона сопровождалась сменой этиологии гриппа, а в тропических странах, где сезонность гриппа отсутствовала, вирус гриппа A(H1N1)pdm09 чаще оставался доминирующим в этиологии заболеваний во все сезоны года. Это соответствует данным, полученным нами ранее, о том, что доля циркулирующих штаммов вируса гриппа A(H1N1) в странах Южного полушария была выше, чем Северного (37,6% против 29,1%) и процент соответствия циркулирующих вирусов вакцинным штаммам был больше в странах Южного полушария, чем Северного (75,8% против 50,5%, статистически достоверно при P = 95%) [12].

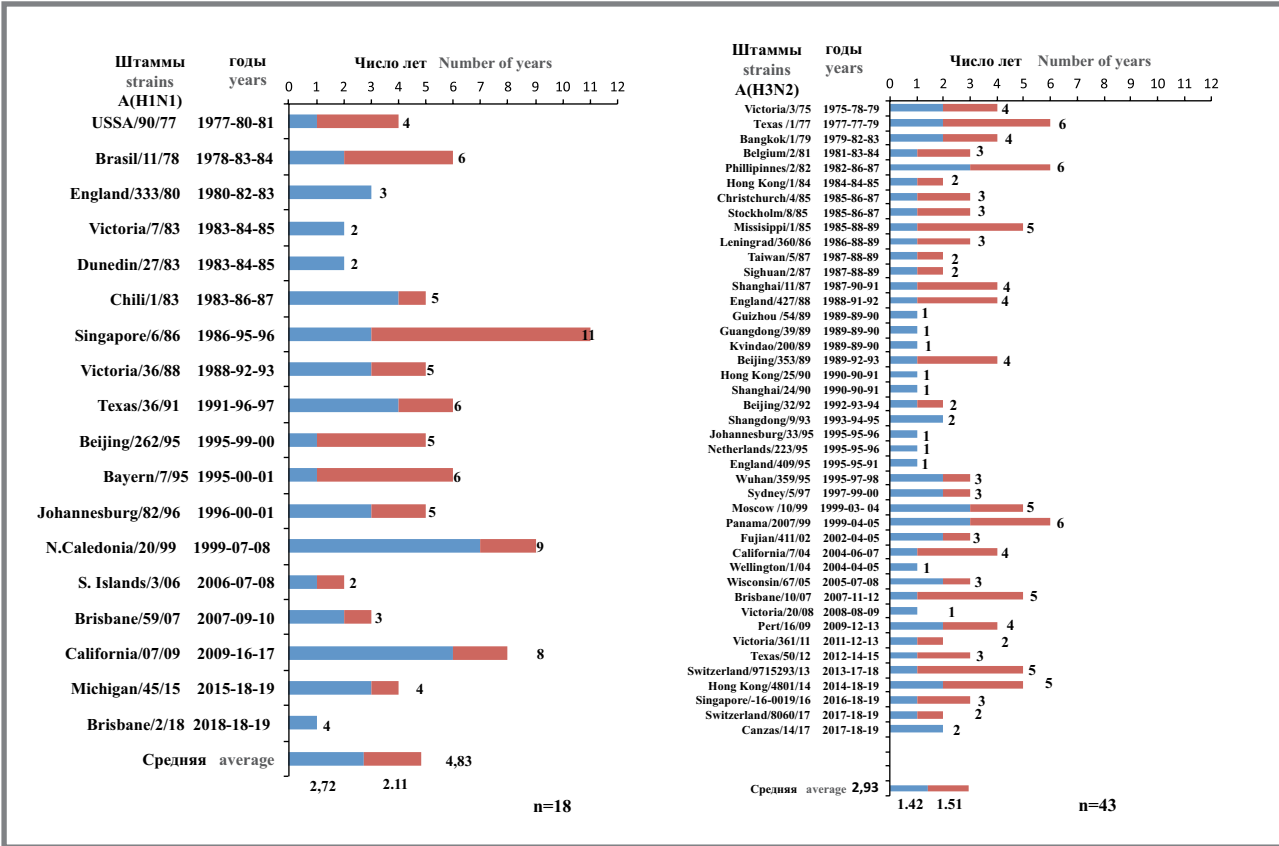
Таким образом, роль вирусов гриппа A(H3N2) и A(H1N1)pdm09 в эпидемическом процессе в 1969–2008 гг. и с 2009 г. была различной. В глобальном распространении эпидемий до 2009 г. ведущую этиологическую роль сохранял вирус гриппа A(H3N2), который поражал детей и взрослых, тогда как вирусы A(H1N1) и B – в основном, детей и молодых лиц [13]. После появления в 2009 г. в циркуляции пандемического вируса гриппа A(H1N1)pdm09 был основным возбудителем эпидемий в сезоны высокой активности гриппа, а в тропических странах – во все сезоны года.

**Антигенная изменчивость штаммов вирусов гриппа**

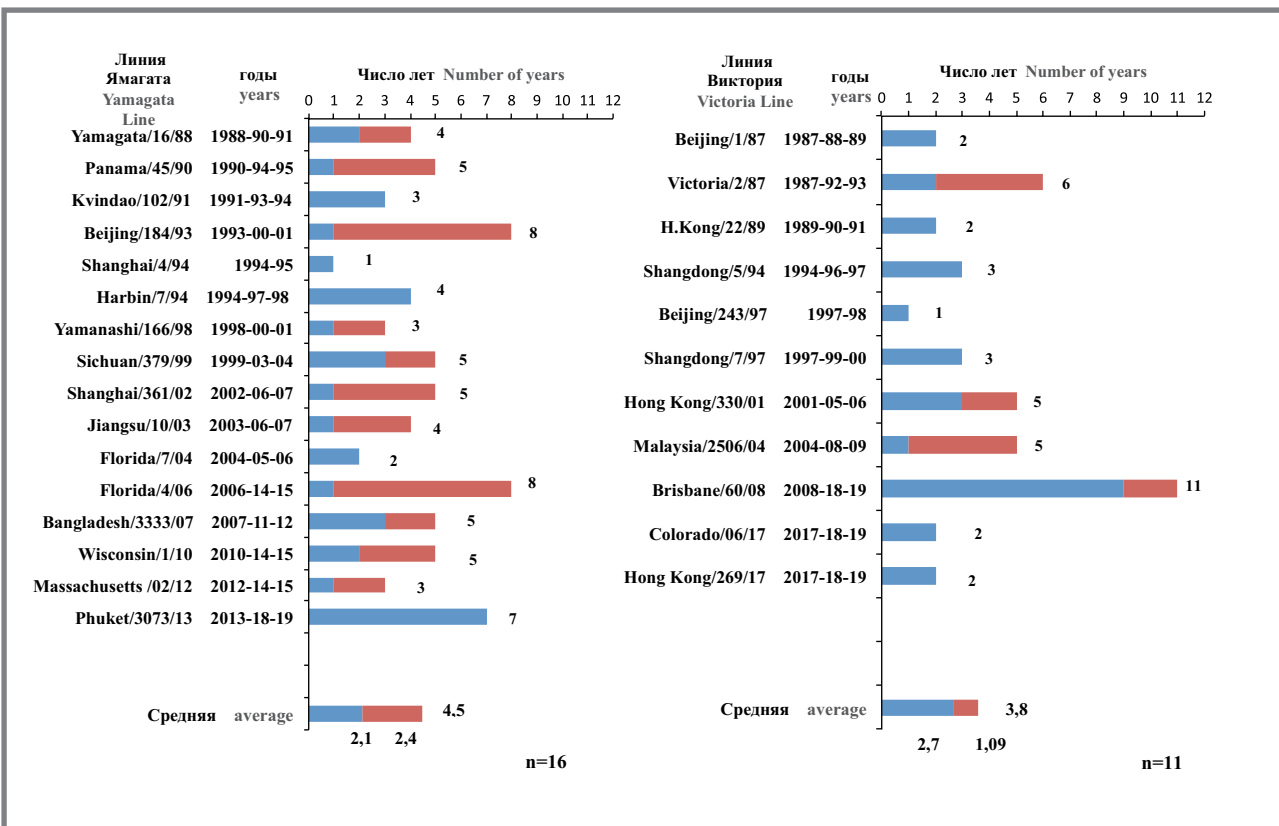
На рисунках 4 и 5 представлены 18 штаммов вирусов гриппа A(H1N1) и 43 штаммов гриппа A(H3N2), циркулировавших с 1977 г. (A(H1N1) и с 1975 г. (A(H3N2) по 2019 г., а также 16 штаммов вируса гриппа B линии Ямагата и 11 штаммов линии Виктория, циркулировавших в 1987–2019 гг. Общая продолжительность циркуляции штамма (сроки в годах) разделена на циркуляцию его от первого выявления в мире до появления нового антигенного дрейф-варианта и остаточную его циркуляцию (до последнего обнаружения в мире).

За весь период наблюдения общая продолжительность циркуляции штаммов вируса A(H1N1) была больше (в среднем 4,83 г., при 95% ДИ 4,69–4,97), чем гриппа B/Ямагата (в среднем 4,5 г. ДИ, 3,9–4,61), B/Виктория (в среднем 3,8 г. при 95%

**Рисунок 4. Продолжительность циркуляции штаммов вирусов гриппа A(H3N2) и A(H1N1) до появления нового дрейф-варианта и после (остаточной) в мире в 1975, 1977–2019 гг.**  
**Figure 4. Duration of circulation of influenza A(H3N2) and A(H1N1) virus strains before the advent of a new drift variant and after (residual) in the world in 1975, 1977–2019**



**Рисунок 5. Продолжительность циркуляции штаммов вирусов гриппа В линии Ямагата и Виктория до появления нового дрейф-варианта и после (остаточной) в мире в 1987–2019 гг.**  
**Figure 5. Duration of circulation of influenza virus strains In Yamagata and Victoria lines before the emergence of a new drift-option and after (residual) in the world from 1987 to 2019**



Original Articles

ДИ 3,65–3,95) и вируса гриппа А(Н3N2) (в среднем 2,93 г., ДИ 2,84–3,02) (рис. 6). Штаммы вируса гриппа А(Н1N1) циркулировали до появления нового дрейф-варианта больше времени (в среднем 2,72 г., ДИ 2,64–2,80), чем штаммы вируса гриппа В/Ямагата (в среднем 2,1 г., ДИ 2,08–2,18) и А(Н3N2) (в среднем 1,42 г., ДИ 1,38–1,46) и также долго, как штаммы В/Виктория (в среднем 2,7 г., ДИ 2,58–2,8). Остаточная циркуляция была больше у штаммов гриппа В/Ямагата (в среднем 2,4 г., ДИ 2,28–2,52) и А(Н1N1) (в среднем 2,11 г., ДИ 2,0–2,22), по сравнению с А(Н3N2) (в среднем 1,51 г., ДИ 1,44–1,58) и В/Виктория (в среднем 1,09 г., ДИ 1,01–1,17).

Продолжительность циркуляции штаммов вирусов гриппа А(Н1N1) и В/Виктория была больше до появления нового антигенного дрейф-варианта, чем остаточная циркуляция (2,72 г. и 2,7 г. против 2,11 и 1,09 гг.), а штаммов В/Ямагата и А(Н3N2) – после появления нового дрейф-варианта, то есть была больше их остаточная циркуляция (2,4 и 1,51 гг. против 2,1 и 1,42 гг.).

Штаммы вируса гриппа В/Ямагата, по сравнению с вирусом гриппа В/Виктория имели большую общую продолжительность циркуляции (4,5 г. против 3,8 г.) за счет остаточной циркуляции (2,4 г. против 1,09 г.). Для вируса гриппа В/Виктория характерна была большая продолжительность циркуляции до появления нового дрейф-варианта (2,7 г.), как и для вируса гриппа А(Н1N1), но самая короткая

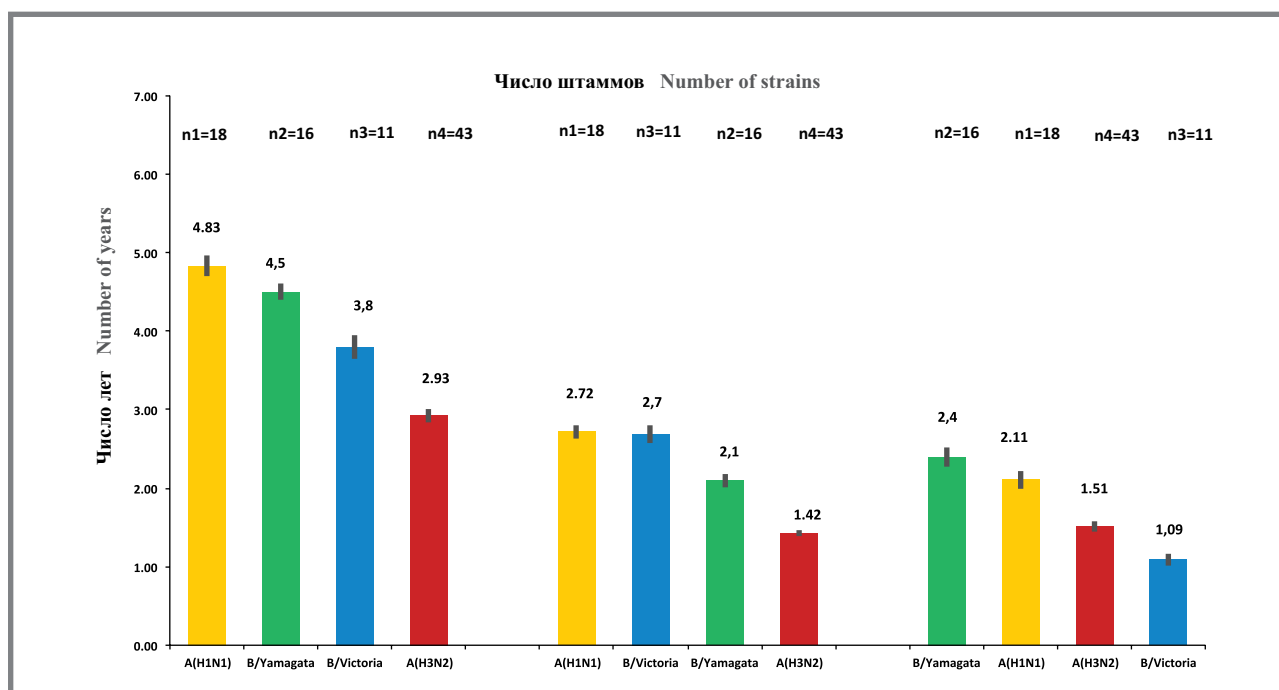
остаточная циркуляция (в среднем 1,09 г.). Самая короткая продолжительность циркуляции была у вируса гриппа А(Н3N2), как общая (2,93 г.), так и до появления нового антигенного дрейф-варианта (1,42 г.), и короткая остаточная (1,51 г.), то есть самая высокая степень антигенной изменчивости.

Таким образом, за весь период наблюдения низкая антигенная изменчивость была характерна для штаммов вируса гриппа А(Н1N1), а самая высокая – для вируса гриппа А(Н3N2). Среди штаммов вируса гриппа В линия Виктория обладала меньшей антигенной изменчивостью, чем линия Ямагата, продолжительность ее циркуляции до появления нового дрейф-варианта была больше (2,7 г. против 2,1 г.). При этом общая продолжительность циркуляции штаммов линии Виктория была меньше (3,8 г. против 4,5 г.), потому что после появления нового дрейф-варианта она быстро исчезала из циркуляции (через 1,09 г.). Линия Ямагата обладала большей антигенной изменчивостью, продолжительность ее циркуляции до появления дрейф-варианта была меньше (2,1 г. против 2,7 г.), несмотря на более продолжительную общую циркуляцию, за счет длительной остаточной циркуляции (2,4 г.).

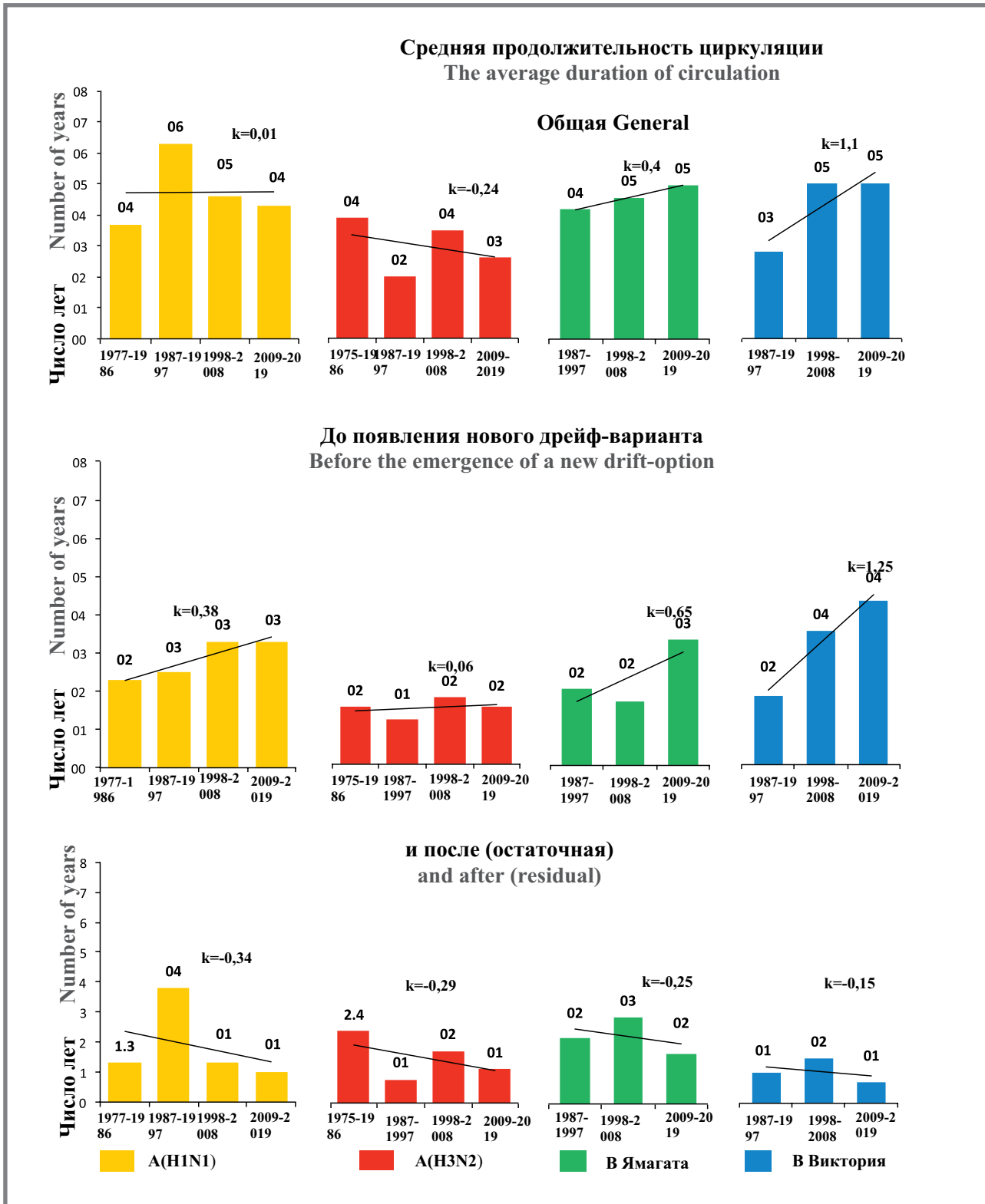
На рисунке 7 представлена продолжительность глобальной циркуляции вирусов гриппа по 4 десятилетним периодам для вирусов гриппа А(Н3N2) и А(Н1N1) (1975, 1977–2019 гг.) и 3 десятилетним периодам – для гриппа В (1987–2019 гг.).

**Рисунок 6. Средняя продолжительность циркуляции штаммов вирусов гриппа А и В за весь период (1975–2019 гг.)**

**Figure 6. The average duration of circulating strains of influenza viruses A and B for the entire period (1975–2019)**



**Рисунок 7. Средняя продолжительность глобальной циркуляции штаммов вирусов гриппа А(Н1N1), А(Н3N2) и В линий Ямагата и Виктория в различные периоды (1975, 1977–2019 гг.)**  
**Figure 7. Average duration of global circulation of influenza virus strains A and B in different periods A (H1N1), A (H3N2) and B of the Yamagata and Victoria lines in different periods (1975, 1977–2019)**



Показана тенденция увеличения общей продолжительности глобальной циркуляции вирусов гриппа В/Виктория (коэффициент линии тренда,  $k = 1,1$ ), гриппа В/Ямагата ( $k = 0,4$ ) и гриппа А(Н1N1) ( $k = 0,01$ ) в основном за счет увеличения продолжительности циркуляции

до появления новых дрейф-вариантов: коэффициент линии тренда для гриппа В/Виктория ( $k = 1,25$ ), В/Ямагата ( $k = 0,65$ ) и гриппа А(Н1N1) ( $k = 0,38$ ). Одновременно отмечена тенденция снижения продолжительности остаточной циркуляции всех штаммов ( $k = -0,34$ ,  $k = -0,29$ ,  $k = -0,25$ ,



## Original Articles

$k = -0,15$ ). Для штаммов гриппа А(Н3N2) за последние 40 лет не выявлено значительных изменений средней продолжительности циркуляции до появления нового дрейф-варианта ( $k = 0,06$ ) и после ( $k = -0,29$ ).

Большинство исследователей также отмечают, что вирус гриппа А(Н3N2) обладает более высокими темпами антигенной изменчивости, чем А(Н1N1) [14,15]. При гриппе В особенностью современного эпидемического процесса является чередование или совместная циркуляция представителей 2 антигенно отличных групп. При этом, зарубежные исследователи отмечают большую восприимчивость детей к вирусам гриппа В викторианской разновидности [16].

## Выводы

1. Показано, что в ряде стран высокий уровень распространения преобладал в сезоны низкой активности гриппа, а в других странах, наоборот, низкий уровень распространения – в сезоны высокой активности гриппа.
2. Подтверждена выраженная сезонность гриппа в северных странах (Канада, США, страны Европы) и ее отсутствие в тропических странах (Юго-Восточной Азии и Центральной и Южной Америки), где преобладал высокий уровень гриппа (региональные вспышки) во все сезоны года. Показано, что сглаженность сезонности гриппа, по сравнению с северными странами, обусловлена в Мексике и странах Южной Африки более низким уровнем его

распространения в сезоны высокой активности, а в странах Северной Африки и Северной Азии – более высоким уровнем распространения в сезоны низкой активности гриппа. В Океании сезонность была ниже, чем в странах с выраженной сезонностью, но выше, чем в странах, где ее не было.

3. После появления в циркуляции вируса гриппа А(Н1N1)pdm09 он был основным возбудителем эпидемий и региональных вспышек в сезон высокой активности гриппа, кроме США и Канады, где доминировали вирусы гриппа А(Н3N2) и В. В странах с выраженной сезонностью смена сезона приводила к смене возбудителя гриппа, а в тропических странах, где сезонность гриппа отсутствовала, вирус гриппа А(Н1N1)pdm09 чаще оставался доминирующим во все сезоны года.
4. Показано, что за последние 40 лет низкая антигенная изменчивость остается у штаммов гриппа А(Н1N1), а самая высокая – у А(Н3N2). Среди штаммов вирусов гриппа В меньшая антигенная изменчивость была у линии Виктория, так как продолжительность ее циркуляции до появления нового дрейф-варианта была больше, чем у линии Ямагата.
5. Показана тенденция увеличения общей продолжительности глобальной циркуляции вирусов гриппа А(Н1N1) и В, в основном, за счет увеличения циркуляции до появления новых дрейф-вариантов. Для штаммов гриппа А(Н3N2) за последние 40 лет значительных изменений продолжительности циркуляции не выявлено.

## Литература

1. Cox NJ, Subbarao K. Global epidemiology of influenza: past and present // *Annu Rev. Med.* 2000; 51: 407–421.
2. Adams B, McHardy AC. The impact of seasonal and year-round transmission regimes on the evolution of influenza A virus // *Proc. Biol. Soc.* 2010; 278 (Issue 1716): 2249–2256. <https://doi.org/10.1098/rspb.2010.2191>.
3. Chan J, Holmes A, Rabadan R. Network analysis of global influenza spread // *PLoS Comput Biol.* 2010 Nov; 6 (11): e1001005. doi:10.1371/journal.pcbi.1001005.
4. Lemey P, Rambaut A, Bedford T, Faria N, Bielejec F, et al. Unifying viral genetics and human transportation data to predict the global transmission dynamics of human influenza H3N2. *PLoS pathog* 2014; 10(2): e1003932. doi:10.1371/journal.ppat.1003932
5. Neher RA, Bedford T, Daniels RS, Russell CA, Shraiman BI. Prediction, dynamics, and visualization of antigenic phenotypes of seasonal influenza viruses Published online March 7, 2016 E17001–E1709. [www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1525578113](http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1525578113)
6. Bedford T, Riley S, Barr I.G., Broor S, Chadha M, Cox NJ, et al. Global circulation patterns of seasonal influenza viruses vary with antigenic drift. *Nature.* 2015; 523: 217–220. doi:10.1038/nature14460.
7. Wen F, Bedford T, Cobey S. Explaining the geographical origins of seasonal influenza A (H3N2). *Proc Biol Sci.* 2016 Sep 14; 283 (1838). pii: 20161312. doi: 10.1098/rspb.2016.1312. Еропкин М. Ю., Коновалова Н. И., Лобова Т. Г. Антигенная изменчивость вирусов гриппа – причина ежегодных эпидемий. В кн.: Грипп: эпидемиология, диагностика, лечение, профилактика. Под ред. О.И. Киселева, Л. М. Цыбаловой, В. И. Покровского. М. Медицинское информационное агентство, 2012. С. 48–61.
8. *Weekly Epidemiological Record, WHO-2009.* № 9. P. 65–71, № 41. P. 420–436; 2010. № 10. P. 81–92, № 41. P. 401–412; 2011. № 10. P. 81–90, № 42. P. 457–468; 2012. № 10. P. 83–96, № 41. P. 389–400, № 44. P. 421–436; 2013. № 10. P. 101–116, № 41. P. 437–448; 2014. № 10. P. 93–104, № 41. P. 441–456; 2015. № 11. P. 97–108, № 39. P. 505–516; 2016. № 10. P. 121–132, № 46. P. 537–548; 2017. № 11. P. 117–128, № 42. P. 625–648; 2018. № 12. P. 133–152, № 42. P. 553–576. Available at: <http://www.who.int/wer/en/>.
9. Five Categories of Influenza Surveillance, seasonal influenza, CDC. URL: <http://www.cdc.gov/flu/weekly/fluactivity.htm>.
10. Definitions of the qualitative indications, Influenza Epidemiological Monitoring Reporting Form, WHO. URL: [http://www.who.int/influenza/surveillance\\_monitoring/fluid/FLuid\\_InfluenzaEPIform.pdf?ua=1](http://www.who.int/influenza/surveillance_monitoring/fluid/FLuid_InfluenzaEPIform.pdf?ua=1).
11. Карпова Л.С., Пелих М.Ю., Поповцева Н.М., Столярова Т.П. Оценка соответствия циркулирующих штаммов, рекомендованным ВОЗ для создания противогриппозных вакцин, в странах Северного (1978–2013гг.) и Южного полушарий (1987–2013гг.) // *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика.* 2014; № 5. С. 72–81.
12. Маринич И.Г., Смородинова Е.А., Морозов И.В., Киселев О.И. Краткий очерк истории пандемий и эпидемий гриппа. В кн: Грипп и другие респираторные вирусные инфекции: эпидемиология, профилактика, диагностика и терапия. Под ред. О.И. Киселева, И.Г. Маринича, А.А. Сомининой. Санкт-Петербург. 2003, С. 10–20.
13. Коновалова Н.И. Эволюционная изменчивость вирусов гриппа А, циркулировавших в России в 1997–2007 гг. Автореферат дисс. ... кан. мед. наук, Санкт-Петербург. 2009, 30 с.
14. Petrova V.N., Russell C.A. The evolution of seasonal influenza viruses // *Nature reviews Microbiology Volume 16* january 2018 doi:10.1038/nrmicro.2017.118 Published online 30 jrt. 2017 corrected online 7 nov 2017.
15. Barr IG, Vijaykrishna D, Sullivan SG. Differential age susceptibility to influenza B/Victoria lineage viruses in the 2015 Australian influenza season // *Euro Surveill.* 2016; 21 (4): pii=30118. DOI: <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2016.21.4.30118>.

## References

- Cox NJ, Subbarao K. Global epidemiology of influenza: past and present. *Annu Rev. Med.* 2000; 51: 407–421.
- Adams B, McHardy AC. The impact of seasonal and year-round transmission regimes on the evolution of influenza A virus. *Proc. Biol. Soc.* 2010; 278 (Issue 1716): 2249–2256. <https://doi.org/10.1098/rspb.2010.2191>.
- Chan J, Holmes A, Rabadan R. Network analysis of global influenza spread. *PLoS Comput Biol.* 2010 Nov; 6 (11): e1001005. doi:10.1371/journal.pcbi.1001005.
- Lemey P, Rambaut A, Bedford T, Faria N, Bielejec F, et al. Unifying viral genetics and human transportation data to predict the global transmission dynamics of human influenza H3N2. *PLoS pathog* 2014; 10(2) e 1003932. Doi:10.1371/journal.ppat.1003932
- Neher RA, Bedford T, Daniels RS, Russell CA, Shraiman BI. Prediction, dynamics, and visualization of antigenic phenotypes of seasonal influenza viruses Published online March 7, 2016 E17001-E1709. [www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1525578113](http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1525578113)
- Bedford T, Riley S, Barr I.G., Broor S, Chadha M, Cox NJ, et al. Global circulation patterns of seasonal influenza viruses vary with antigenic drift. *Nature.* 2015; 523: 217–220. doi:10.1038/nature14460.
- Wen F, Bedford T, Cobey S. Explaining the geographical origins of seasonal influenza A (H3N2). *Proc Biol Sci.* 2016 Sep 14; 283 (1838). pii: 20161312. doi: 10.1098/rspb.2016.1312. Eropkin MYu, Konovalova NI, Lobova TG. The antigenic variability of influenza viruses is the cause of annual epidemics. In: Kiseliv OI, Tsybalova LM, Pokrovsky, editors. *Influenza: epidemiology, diagnosis, prevention.* M: Medicinskoe informacionnoe agentstvo; 2012. P. 48–61. (In Russ.).
- Weekly Epidemiological Record, WHO. 2009; № 9: 65–71, № 41: 420–436; 2010; № 10: 81–92, № 41: 401–412; 2011; № 10: 81–90, № 42: 457–468; 2012; № 10: 83–96, № 41: 389–400, № 44: 421–436; 2013. № 10: 101–116, № 41: 437–448; 2014; № 10: 93–104, № 41: 441–456; 2015; № 11: 97–108, № 39: 505–516; 2016; № 10: 121–132, № 46: 537–548; 2017; № 11: 117–128, № 42: 625–648; 2018; № 133–152, № 42: 553–576. Available at: <http://www.who.int/wer/en/>.
- Five Categories of Influenza Surveillance, seasonal influenza, CDC. URL: <http://www.cdc.gov/flu/weekly/fluactivity.htm>.
- Definitions of the qualitative indications, Influenza Epidemiological Monitoring Reporting Form, WHO. URL: [http://www.who.int/influenza/surveillance\\_monitoring/fluid/FluID\\_InfluenzaEPIform.pdf?ua=1](http://www.who.int/influenza/surveillance_monitoring/fluid/FluID_InfluenzaEPIform.pdf?ua=1).
- Karpova LS, Pelikh MYu., Popovtseva NM, Stolyarova TP. Assessment of compliance circulating strains, recommended the WHO for creation of influenza vaccine, in the countries of the North (1978–2013.) and Southern hemispheres (1987–2013). *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2014;78 (5): 72–81 (In Russ.).
- Marinich IG, Smorodintseva EA, Morozov IV, Kiselev OI. A brief history of pandemics and influenza epidemics. In: Marinich IG, Kiselev OI., Somnina AA, editors. *Influenza and other respiratory viral infections: epidemiology, prevention, diagnosis and therapy.* Saint-Petersburg; 2003: 10–20 (In Russ.).
- Konovalova NI. Evolutionary variability of influenza A viruses circulating in Russia in 1997–2007. *Cand. Sci. (Med.) diss. Saint-Petersburg;* 2009: 3 (In Russ.).
- Petrova V.N., Russell C.A. The evolution of seasonal influenza viruses *Nature reviews Microbiology* Volume 16 January 2018 doi:10.1038/nrmicro.2017.118 Published online 30 Jrt. 2017 corrected online 7 nov 2017.
- Barr IG, Vijaykrishna D, Sullivan SG. Differential age susceptibility to influenza B/Victoria lineage viruses in the 2015 Australian influenza season. *Euro Surveill.* 2016; 21(4): pii=30118. DOI: <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2016.21.4.30118>.

## Об авторах

- Людмила Серафимовна Карпова** – д. м. н., заведующая лабораторией НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева, 197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 15/17. +7(812)499-15-33, [epidlab@influenza.spb.ru](mailto:epidlab@influenza.spb.ru). ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6621-5977>,
- Мария Юрьевна Пелих** – научный сотрудник НИИ гриппа, им. А. А. Смородинцева. 197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д.15/17. +7 (812)499-15-32, [marat\\_marlya@mail.ru](mailto:marat_marlya@mail.ru).
- Нина Михайловна Поповцева** – техник НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева, 197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д.15/17. +7 (812) 499-15-32, [epidlab@influenza.spb.ru](mailto:epidlab@influenza.spb.ru).
- Татьяна Петровна Столярова** – техник НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева, 197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д.15/17. +7 (812) 499-15-32, [epidlab@influenza.spb.ru](mailto:epidlab@influenza.spb.ru).
- Ксения Михайловна Волик** – ведущий программист НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева, 197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 15/17. +7-911-913-23-37, [vitkasova@rambler.ru](mailto:vitkasova@rambler.ru). ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5557-9318>.

Поступила: 05.08.2019. Принята к печати: 06.11.2019.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

## About the Authors

- Ludmila S. Karpova** – Dr. Sci. (Med.), head of laboratory of Smorodintsev Research Influenza Institute, prof. Popov street, 15/17, Saint-Petersburg, Russia, 197376. +7 (812) 499-15-33, [epidlab@influenza.spb.ru](mailto:epidlab@influenza.spb.ru). ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6621-5977>.
- Maria Yu. Pelikh** – research fellow of Smorodintsev Research Influenza Institute, prof. Popov street, 15/17, Saint-Petersburg, Russia, 197376. +7 (812)499-15-32, [marat\\_marlya@mail.ru](mailto:marat_marlya@mail.ru).
- Nina M. Popovtseva** – technician of Smorodintsev Research Influenza Institute, prof. Popov street, 15/17, Saint-Petersburg, Russia, 197376. +7 (812) 499-15-32, [epidlab@influenza.spb.ru](mailto:epidlab@influenza.spb.ru).
- Tatyana P. Stolyarova** – technician Smorodintsev Research Influenza Institute, prof. Popov street, 15/17, Saint-Petersburg, Russia, 197376. +7 (812)499-15-32, [epidlab@influenza.spb.ru](mailto:epidlab@influenza.spb.ru).
- Ksenia M. Volik** – lead programmer of Smorodintsev Research Influenza prof. Popov street, 15/17, Saint-Petersburg, Russia, 197376. +7-911-913-23-37, [vitkasova@rambler.ru](mailto:vitkasova@rambler.ru). ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5557-9318>.

Received: 05.08.2019. Accepted: 06.11.2019.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

## ИНФОРМАЦИЯ ЕРБ ВОЗ

## Всемирный день борьбы с полиомиелитом: объявлено об еще одном важном достижении на пути к ликвидации полиомиелита

В конце октября 2019 г., по случаю Всемирного дня борьбы с полиомиелитом, независимая Глобальная комиссия по сертификации ликвидации полиомиелита (ГКС) объявила о глобальной ликвидации дикого полиовируса типа 3 как об очередном шаге на пути к тому, чтобы в мире не осталось ни одного штамма полиовируса и ни один ребенок не был парализован в результате перенесенного полиомиелита.

После 2012 г. в мире не было отмечено ни одного случая выявления дикого полиовируса типа 3. О ликвидации дикого полиовируса типа 2 было объявлено в сентябре 2015 г. (последний случай выявления этого вируса был зафиксирован в Индии в 1999 г.). На начало 2019 г. из трёх диких полиовирусов только вирус типа 1 вызывает заболевание у людей.

Статус Европейского региона как территории, свободной от полиомиелита, ежегодно пересматривается независимой Европейской региональной комиссией по сертификации ликвидации полиомиелита (РКС). На своем совещании в 2019 г. РКС объявила о том, что свой статус Регион сохраняет, но при этом отметила недостаточный охват иммунизацией и/или недостаточный эпиднадзор за полиомиелитом в некоторых странах. В частности, РКС сообщила, что три страны подвергаются высокому риску возможного распространения полиовируса в случае его появления или завоза (Босния и Герцеговина, Румыния и Украина), а еще 22 страны относятся к категории умеренного риска. ВОЗ помогает этим странам выявлять и устранять пробелы в иммунизации, а также усиливать эпиднадзор за полиомиелитом.

По мере приближения к цели ликвидации полиомиелита во всем мире Регион уделяет особое внимание вопросам безопасного хранения (контейнента) или уничтожения полиовирусов, которые в настоящее время хранятся в научных учреждениях и на предприятиях, производящих вакцины. Для того, чтобы не допустить возвращения полиовирусов после их ликвидации в глобальном мас-

штабе, государства-члены ВОЗ, которые намерены сохранить у себя образцы полиовирусов для производства вакцин или проведения научных исследований исключительной важности, должны подать заявки о сертификации основных учреждений по надзору за хранением полиовирусов (ОУП), а также учредить национальные органы по надзору за контейнментом. По состоянию на 20 сентября 2019 г., о своем намерении подать заявки о проведении сертификации одного или нескольких ОУП сообщили 11 государств-членов, расположенных в Европейском регионе ВОЗ.

Полиовирусы не признают границ и потому работа, направленная на предотвращение вспышек полиомиелита, тоже должна носить трансграничный характер. В декабре 2018 г. было объявлено об окончании вспышки циркулирующего полиовируса вакцинного происхождения типа 2, выявленного в Сирии в 2017 г. В то же время, эта страна по-прежнему остается уязвимой для возвращения этого типа вируса.

Действие через свой офис в Газиантепе (Турция), ЕРБ ВОЗ способствует расширению доступа к плановой иммунизации на северо-западе Сирии, где проживают около 4 млн человек. В оказании услуг иммунизации участвуют 127 бригад. В 2019 г. ВОЗ учредила четыре новых центра плановой иммунизации (доведя общее число таких центров до 99). Помимо этого, на северо-западе Сирии были проведены две кампании по дополнительной иммунизации против полиомиелита, нацеленные на всех детей младше 5 лет. В этих кампаниях приняли участие свыше 3000 работников здравоохранения, обученных ВОЗ, и было использовано более 1,5 млн доз полиовакцины.

Источник: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/communicable-diseases/poliomyelitis/news/news/2019/10/world-polio-day-marks-a-major-milestone-towards-polio-eradication>

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-6-26-33>

## Выявление иммунной памяти на первом этапе антигенспецифического клеточного ответа при повторном введении живой чумной вакцины

Б. В. Каральник<sup>1\*</sup>, П. Н. Дерябин<sup>2</sup>, Т. Г. Денисова<sup>1</sup>, Т. С. Пономарева<sup>3</sup>,  
Г. Б. Жунусова<sup>1</sup>, С. Б. Закарян<sup>3</sup>, Р. Б. Мухамедьярова<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Научный центр гигиены и эпидемиологии имени Хамзы Жуматова, филиал Национального центра общественного здравоохранения, г. Алматы, Республика Казахстан

<sup>2</sup> Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники Минздрава Республики Казахстан, г. Алматы, Республика Казахстан

<sup>3</sup> Казахский научный центр карантинных и зоонозных инфекций им. М. Айкимбаева Минздрава Республики Казахстан, г. Алматы, Республика Казахстан

<sup>4</sup> Научно-практический центр санитарно-эпидемиологической экспертизы и мониторинга, филиал Национального центра общественного здравоохранения Минздрава Республики Казахстан, г. Алматы, Республика Казахстан

### Резюме

**Актуальность.** Изучение иммунной памяти необходимо для оценки эффективности иммунопрофилактики и выбора схемы вакцинации против инфекций, в том числе – против чумы. **Цель** – изучить возможную роль иммунной памяти на раннем этапе антигенспецифического ответа по уровню формирования клеток с рецепторами к капсульному и липополисахаридному антигенам чумной живой вакцины EV. **Материалы и методы.** Обследованы добровольцы, привитые живой чумной вакциной EV впервые (6 человек – группа 1) и повторно (6 человек – группа 2). В мононуклеарной фракции крови волонтеров определяли клетки, связывающие капсульный (F1) и липополисахаридный (ЛПС) антигены *Y. pestis* (KCA). **Результаты и обсуждение.** В группе 2 у добровольцев содержание KCA через два дня после вакцинации оказалось выше, чем в группе 1. В период с 5-го дня и до конца обнаружения KCA их содержание в группе 2 снижалось, а в группе 1 – повышалось, но оставалось существенно меньше, чем в группе 2 через два дня после вакцинации. **Заключение.** Показано, что ранее проведенная вакцинация ускоряет первый этап антигенспецифического ответа человека на повторную вакцинацию против чумы. Это отражает роль иммунной памяти в формировании раннего этапа иммунного ответа при вакцинации против чумы.

**Ключевые слова:** иммунная память, чумная вакцина EV, первичная и повторная вакцинация, первый этап антигенспецифического ответа; клетки, связывающие антиген.

Конфликт интересов не заявлен.

**Для цитирования:** Каральник Б. В., Дерябин П. Н., Денисова Т. Г. и др. Выявление иммунной памяти на первом этапе антигенспецифического клеточного ответа при повторном введении живой чумной вакцины. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2019; 18 (6): 26–33. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-6-26-33>.

### Revelation of Immune Memory at the First Stage of Antigen-Specific Cell Response after Second Introduction of the Live Plague Vaccine

BV Karalnik<sup>1\*\*</sup>, PN Deryabin<sup>2</sup>, TG. Denisova<sup>1</sup>, TS Ponomareva<sup>2</sup>, GB Zunusova<sup>1</sup>, SB Zakaryan<sup>2</sup>, RB Muchamedyarova<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Hamza Zhumatov's named Scientific center of hygiene and epidemiology, branch of National Center for Public Health, Almaty, Republic of Kazakhstan

<sup>2</sup> National center of expertise of medicines, medical devices and medical equipment Almaty, Republic of Kazakhstan

<sup>3</sup> M. Aikimbayev's Kazakh Scientific Centre for Quarantine & Zoonotic Diseases of Committee on consumer protection of the Ministry of national economy of the Republic of Kazakhstan, Almaty, Republic of Kazakhstan

<sup>4</sup> Scientific and practical center of sanitary and epidemiological expertise and monitoring, branch of National Center for Public Health Almaty, Republic of Kazakhstan

\* Для переписки: Каральник Борис Вольфович, д. м. н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории иммунологии и вакцинологии филиала Национального Центра общественного здравоохранения, 050035, Алматы, 11 микрорайон, дом 4, кв 16. +7 7273031089, +7 7053028678, [bvkaralnik@gmail.com](mailto:bvkaralnik@gmail.com). ©Каральник Б. В. и др.

\*\* For correspondence: Karalnik Boris Volvovich, Dr. Sci. (Med.), professor (immunology), chief researcher of the laboratory of immunology and vaccinology of National Center for Public Health. 11 microdistrict, building 4, apt. 16. Almaty, Kazakhstan 050035. © Karalnik BV et al.

**Abstract**

**Background.** The study of immune memory is necessary to evaluate the effectiveness of immunization against infection, including plague and to make a choice of vaccination scheme.

**Goals.** The goal is to study the possible role of immune memory in the early stage of the antigen-specific response – the formation of cells with receptors for capsular (F1) and lipopolysaccharide (LPS) antigens of plague live EV vaccine. **Methodology.** Volunteers vaccinated with live plague vaccine EV for the first time (6 persons – group 1) and again (6 persons – group 2) were examined. In the mononuclear fraction of the blood of volunteers the cells binding antigens F1 and LPS *Y. pestis* (CBA) were determined. **Results.** In the volunteers group 2, the content of CBA at 2 days after vaccination was higher than in group 1. Between the 5th day and the end of the CBA detection, their content in group 2 decreased, and in group 1, it increased, but remained significantly less than in group 2 two days after immunization. **Conclusions.** It is shown that the previous vaccination accelerates the first stage of the antigen-specific human response to second vaccination against plague. This reflects the role of immune memory in the formation of this stage of the immune response at vaccination against plague.

**Key words:** immune memory, vaccine EV, primary and second vaccination, first stage of antigen-specific response; cells binding antigen.

No conflict of interest to declare.

**For citation:** Karalnik BV, Deryabin PN, Denisova TG et al. Revelation of Immune Memory at the First Stage of Antigen-Specific Cell Response after Second Introduction of the Live Plague Vaccine *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019; 18 (6): 26–33 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-6-26-33>.

**Введение**

Развитие иммунной памяти на различные иммуногены является функцией Т- и В-лимфоцитов памяти и заключительным этапом специфического ответа [1]. Этот феномен использовали при разработке схем вакцинации еще на эмпирическом уровне – во многих случаях была установлена целесообразность повторного, с определенным интервалом, введения одной и той же вакцины. Известно, что через 1–4 дня после заражения или иммунизации животных и людей в их крови появляются клетки, связывающие капсульный (F1) и липополисахаридный (ЛПС) антигены *Y. pestis* (КСА – клетки, связывающие антиген) [2,3].

Ранее в модельных опытах на кроликах обнаружили влияние повторной иммунизации лечебной убитой гонококковой вакциной на динамику выявления КСА после первого и повторного введения иммуногена [4]. После антигенного стимула в динамике определяли КСА методом адгезии фиксированных ацетальдегидом бычьих эритроцитов, конъюгированных с лизатом гонококков. Интервал между первым и вторым введением вакцины варьировал от 2 до 56 дней. Повторное введение вакцины через 2–12 дней, когда в крови еще обнаруживали КСА, не изменяло динамику выявления КСА, обусловленную первым антигенным стимулом. Повторное введение вакцины через 14 дней, при наличии еще сохранившихся в крови в небольшом количестве КСА, индуцировало дополнительно такую же динамику КСА, как после первой инъекции вакцины. При интервале введения вакцины 49 и 56 дней длительность выявления КСА после повторной иммунизации не изменялась в сравнении с ответом на первое введение, но в течение 2–14 дней содержание КСА достоверно превышало аналогичные показатели после первой иммунизации. Эти данные позволяют предположить, что

иммунная память формируется не ранее 14 дней после первого антигенного стимула и интенсифицирует антигенспецифический ответ по КСА на повторное введение вакцины уже в первую фазу его развития. При разработке оптимальных схем вакцинопрофилактики развитие иммунной памяти обычно документируют по усилению антительного ответа после повторного введения вакцины. Возможность более раннего (по КСА) выявления иммунной памяти, в том числе при вакцинации против чумы, не используют. Поэтому важно провести такое изучение, с целью оценки развития иммунной памяти при определении оптимальной периодичности в схеме вакцинации.

**Цель настоящего исследования** – изучить возможную роль иммунной памяти на раннем этапе антигенспецифического ответа по уровню формирования клеток с рецепторами к F1 и ЛПС антигенам чумной живой вакцины EV.

**Материалы и методы**

12 добровольцев иммунизировали лицензированной живой вакциной EV производства Казахского научного центра карантинных и зоонозных инфекций имени М. Айкимбаева в соответствии с инструкцией. Вакцину в дозе 3 млрд живых бактерий/0,15 мл вводят накожным способом (скарификационный метод) на наружную поверхность средней трети плеча, в течение нескольких секунд тщательно втирают в скарифицированную кожу и дают подсохнуть.

**Дизайн исследования.** 6 добровольцев вакцинированы впервые (группа 1), 6 – вакцинированы и в предыдущие годы от 1 до 20 раз (группа 2). У каждого добровольца кровь брали до введения вакцины и 5 раз после иммунизации (от 2 до 35 дней). По среднегрупповым значениям сроков взятия крови группы были идентичны

**Таблица 1. Вакцинальный анамнез и срок взятия крови для определения клеток с рецепторами к антигенам *Y. pestis***

**Table 1. Vaccinal history and time taken for blood to determine cells with receptors for *Y. pestis* antigens**

Группа Group	№ доброво- льца № volunteer	Число пре- дыдущих вакцинаций The number of previous vaccinations	Интервал между по- следней и данной вакцина- цией The interval between the last and the given vaccination	Дни взятия крови после вакцинации Blood sampling days after vaccination					
				0	2	5	7	13	20
Первично вакцини- рованные Primarily vaccinated	2	0	Нет	0	2	6	9	13	20
	4	0	Нет	0	2	6	9	13	20
	6/1	0	Нет	0	2	5	7	13	22
	4/9	0	Нет	0	2	5	7	13	22
	6/11	0	Нет	0	2	5	7	13	22
	7/12	0	Нет	0	2	5	7	13	22
Средний показа- тель* Average				0,0 ± 0,0	2,0 ± 0,0	5,3 ± 0,2	7,7 ± 0,4	13,0 ± 0,0	21,3 ± 0,4
Повторно вакцини- рованные Revac- cinated	1	15	1 год	0	2	6	9	13	20
	3	5	1 год	0	2	6	9	13	20
	2/7	2	1 год	0	2	5	7	13	22
	3/8	20	1 год	0	2	5	7	нд/nd**	22
	5/10	2	1 год	0	2	5	7	13	22
	8/13	1	1 год	0	2	5	7	13	22
Средний показа- тель* Average		7,5 ± 3,3	1,0	0,0 ± 0,0	2,0 ± 0,0	5,3 ± 0,2	7,7 ± 0,4	13,0 ± 0,0	21,3 ± 0,4

Примечание: \*среднее арифметическое значение и его средняя квадратическая ошибка; нд – не делали  
Note: \*arithmetic mean value and its mean square error; nd – did not.

(табл. 1), что позволяет корректно сравнивать показатели выявления КСА у вакцинированных двух групп. КСА с рецепторами к F1 и ЛПС *Y. pestis* параллельно определяли в индивидуальных пулах моноклеаров, выделенных на градиенте плотности фиколл-верографин 1,077, используя разработанные нами иммунореагенты гомологичной специфичности оптимальной и субоптимальной чувствительности и метод определения КСА [5]. Подсчет КСА, специфичных к каждому антигену, в каждом индивидуальном пуле моноклеаров проводили 7-кратно.

В ранее выполненных на различных моделях работах такие клетки обозначали как антигенсвязывающие лимфоциты (АСЛ), в этом исследовании применено более общее определение – клетки, связывающие антиген (КСА).

Использованы следующие методы математической статистики: частных сравнений серий и интегрального сравнения кривых. Результат

считали значимым при вероятности нуль-гипотезы (P) не более 0,05.

### Результаты и обсуждение

Сроки взятия крови приведены в таблице 1. Сравнение среднегрупповых значений этого показателя не выявило различий между двумя группами. Это позволило корректно сопоставить динамику антигенспецифического ответа по КСА у первично и повторно вакцинированных добровольцев. До и через 35 дней после вакцинации КСА специфичности к F1 и ЛПС *Y. pestis* ни у одного из добровольцев не были обнаружены, что отражает специфичность выявления КСА.

Из приведенных в таблице 2 данных видно, что в целом за весь период обнаружения (со второго по 21 день включительно) среднее содержание F1- и ЛПС-КСА, выявленных при помощи реагентов оптимальной чувствительности, в группе 2 достоверно превышало аналогичные показатели группы 1

**Таблица 2. Определение КСА у вакцинированных добровольцев**  
**Table 2. Determination of antigen binding cells in vaccinated volunteers**

Специфичность КСА CVA specificity	Чувствительность реагента Reagent sensitivity	Средние значения содержания КСА* в период после вакцинации-(%) The average values of antigen binding cells in the period after vaccination (%)								
		через 2 дня after 2 days			через 5,3–21,3 дня after 5.3-21.3 days			через 2,0-21,3 дня after 2.0-21.3 days		
		первичная вакцинация primary vaccination	повторная вакцинация revaccination	P*	первичная вакцинация primary vaccination	повторная вакцинация revaccination	P*	первичная вакцинация primary vaccination	повторная вакцинация revaccination	P*
F1 F1	оптимальная	4,12 ± 0,72	10,36 ± 0,96	< 0,01	6,22 ± 0,46	6,14 ± 0,50	1,0 > P > 0,9	5,8 ± 0,40	7,01 ± 0,46	0,05 > P > 0,02
	субоптимальная	0,76 ± 0,12	1,38 ± 0,24	0,05 > P > 0,02	1,12 ± 0,09	0,88 ± 0,08	0,05	1,05 ± 0,07	0,99 ± 0,08	0,6 > P > 0,5
ЛПС LPS	оптимальная	6,02 ± 0,66	13,29 ± 0,85	< 0,01	6,46 ± 0,49	8,15 ± 0,60	0,05 > P > 0,02	6,37 ± 0,41	9,21 ± 0,53	< 0,01
	субоптимальная	2,07 ± 0,16	5,00 ± 0,75	< 0,01	1,61 ± 0,13	2,36 ± 0,27	0,05 > P > 0,01	1,70 ± 0,11	2,91 ± 0,27	< 0,01

Примечание: \*средняя арифметическая величина и ее среднее квадратическое отклонение; P – вероятность нуль-гипотезы при сравнении содержания КСА в группах первично и повторно вакцинированных лиц.  
 Note: \*arithmetic mean value and its standard deviation; P is the probability of the null hypothesis when comparing the content of antigen binding cells in groups of primary and booster immunization.

(в 1,2 и 1,4 раза для КСА специфичности к F1 и ЛПС соответственно). Аналогичное превышение (в 1,7 раза), обнаружено для ЛПС-КСА, выявленных при помощи реагента субоптимальной чувствительности. Следовательно, предшествующая вакцинация в целом стимулирует антигенспецифический ответ по КСА на EV вакцину. Сравнение кривых динамики ответа на вакцину

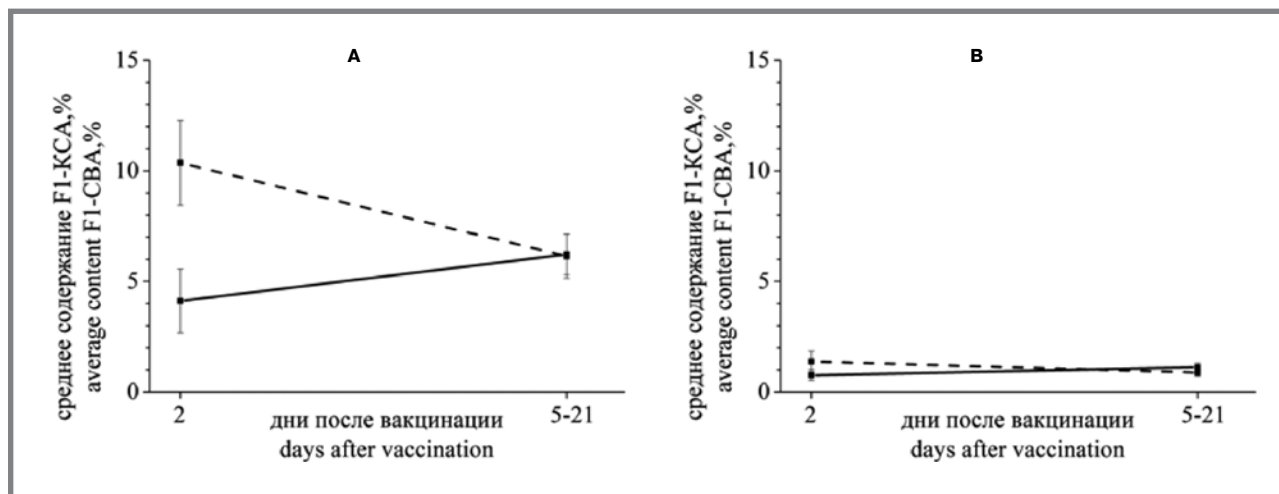
EV по КСА в двух группах добровольцев по трем критериям (общего различия кривых, превышения одной из кривых над другой и непараллельности кривых) показало, что по общему критерию сравниваемые группы достоверно ( $P < 0,05$ ) различны при каждой специфичности КСА и при любой чувствительности примененных иммунореагентов (табл. 3).

**Таблица 3. Результаты сравнения кривых зависимости содержания КСА от срока вакцинации**  
**Table 3. The results of comparing the curves of the dependence of the content of antigen binding cells on term of vaccination**

Ответ на иммуноген Answer on immunogen	Чувствительность реагента Reagent sensitivity	Сравнение кривых ответа по КСА после первичной и повторной вакцинации Comparison of antigen binding cells response curves after primary and re-vaccination											
		критерии сравнения comparison criteria											
		общего различия general differences				превышения одной из кривых exceeding one the curves				непараллельности кривых unparalleled curves			
		$\kappa_1$	$\kappa_2$	F	P	$\kappa_1$	$\kappa_2$	F	P	$\kappa_1$	$\kappa_2$	F	P
F1 F1	оптимальная optimal	6	485	4,32	< 0,001	5	485	2,45	0,05 > P > 0,01	5	485	3,91	0,01 > P > 0,001
	субоптимальная suboptimal	6	485	2,45	0,05 > P > 0,01	5	485	0,62	> 0,05	5	485	2,35	0,05 > P > 0,01
ЛПС LPS	оптимальная optimal	6	492	5,07	< 0,001	5	492	12,14	< 0,001	5	492	2,99	0,05 > P > 0,01
	субоптимальная suboptimal	6	492	5,10	< 0,001	5	492	13,26	< 0,001	5	492	2,89	0,05 > P > 0,01

Примечание:  $\kappa_1$  и  $\kappa_2$  – числа степеней свободы при оценке значимости критерия, F – дисперсионное отношение, P – вероятность нуль-гипотезы при сравнении ответа после первичной и повторной вакцинации.  
 Note:  $\kappa_1$  and  $\kappa_2$  – numbers of degrees of freedom in assessing the significance of the criterion, P is the probability of the null hypothesis when comparing the response after primary and booster immunization.

**Рисунок 1. Динамика F1-КСА у иммунизированных вакциной EV добровольцев**  
**Figure 1. Dynamics of F1- antigen binding cells in EV immunized volunteers**



Примечание: Первичная вакцинация – сплошная линия, повторная вакцинация – пунктирная линия; КСА выявлены реагентом оптимальной (А) и субоптимальной (В) чувствительности.

Note: Primary vaccination is a solid line, revaccination is a dashed line; antigen binding cells are identified by reagent of optimal (A) and suboptimal (B) sensitivity.

Более высокий суммарный ответ по КСА в группе повторно вакцинированных выявлен при определении ответа на F1 при помощи реагента оптимальной чувствительности и ответа на ЛПС при использовании реагента любой чувствительности. Это подтверждает показанный выше в целом более интенсивный ответ по КСА при повторной вакцинации. Значимая непараллельность динамики ответа по КСА после первичной и повторной вакцинации обнаружена при ответе как на белковый, так и на ЛПС антигены при любой чувствительности иммунореагентов. Это позволяет предположить неодинаковую динамику формирования КСА после первичной и повторной вакцинации. Такая возможность проверена сравнением содержания КСА в одинаковые периоды после первой и повторной вакцинации EV – через два дня и между пятым и 21 днями. Из приведенных в таблице 2 данных следует, что содержание КСА, обнаруженных через два дня (при первом их выявлении), независимо от их специфичности для F1 или ЛПС, оказалось значимо большим (в 1,8 – 2,5 раза) в группе 2 при любой чувствительности использованного иммунореагента. Эти результаты отражают ускоряющее влияние предшествующей вакцинации на развитие начальной фазы антигенспецифического ответа (по КСА) на вакцину EV после повторной вакцинации. В последующий период (спустя пять дней) ситуация резко меняется. Выявленное за этот период (с помощью иммунореагента оптимальной чувствительности) среднее значение содержания F1-КСА в группах 1 и 2 оказалось очень близким. При использовании иммунореагента субоптимальной чувствительности содержание F1-КСА в группе 2 оказалось даже достоверно меньшим (в 1,2 раза), чем в группе вакцинированных первично. Хотя первая вакцинация обеспечила для повторной вакцинации более высокое

содержание ЛПС-КСА (в 1,3 и 1,5 раза при тестировании иммунореагентами оптимальной и субоптимальной чувствительности соответственно) и в этот период, такое влияние предшествующей вакцинации оказалось менее выраженным, чем через два дня после вакцинации (в 2,2 и 2,4 раза соответственно).

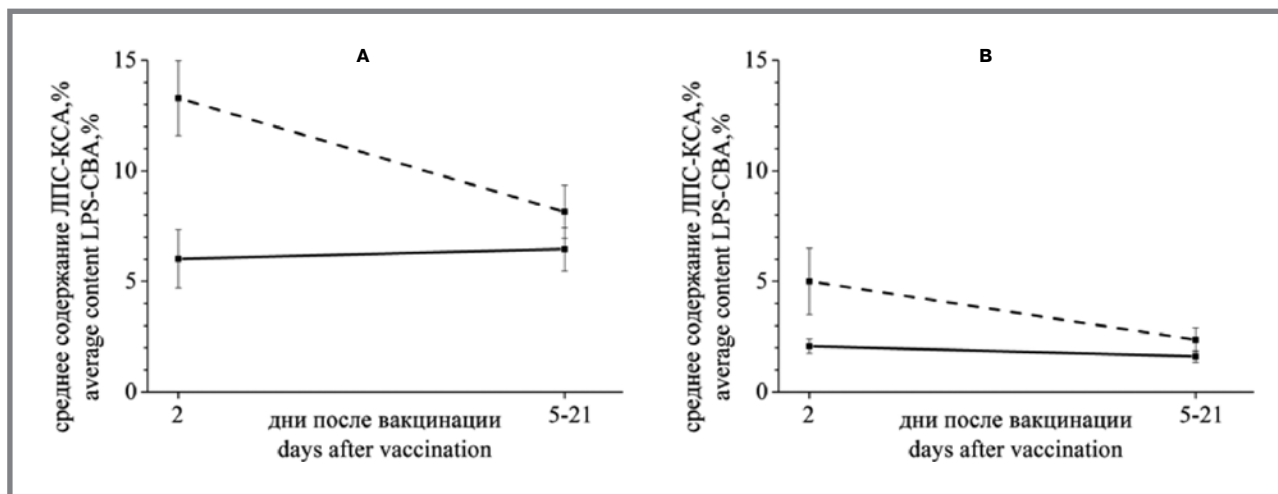
Важно рассмотреть тенденции изменения содержания КСА в динамике ответа на вакцину EV в аспекте роли предшествующей вакцинации. Оценка этой роли отражена на рисунках 1 и 2. У первично вакцинированных содержание F1-КСА, выявленных при помощи как оптимального, так и субоптимального иммунореагента, после пятого дня по сравнению с двумя днями после вакцинации значимо увеличилось (в 1,5 раза,  $P < 0,02$ , рис. 1).

Напротив, у повторно вакцинированных за это же время содержание F1-КСА, выявленных при помощи оптимального иммунореагента, значимо снизилось (в 1,7 раза,  $P < 0,001$ , рис. 1 А), как и при обнаружении с помощью субоптимального реагента (в 1,6 раза  $0,05 > P > 0,02$ , рис. 1 В). Содержание ЛПС-КСА у первично вакцинированных за то же время существенно не изменилось (рис. 2), а у повторно вакцинированных значимо снизилось в 1,6 и 2,1 раза ( $P < 0,001$ ) при тестировании с помощью оптимального (рис. 2 А) и субоптимального (рис. 2 В) реагентов соответственно.

Видно, что предшествующая вакцинация обеспечила более раннее формирование КСА при последующем введении живой чумной вакцины: максимум достигнут уже спустя два дня, при том, что у первично вакцинированных он достигнут не ранее пятого дня.

При сопоставлении показателей содержания КСА в индивидуальных мононуклеарных фракциях крови добровольцев с количеством

**Рисунок 2. Динамика ЛПС-КСА у иммунизированных вакциной EV добровольцев**  
**Figure 2. Dynamics LPS-antigen binding cells in EV immunized volunteers**



Примечание: Первичная вакцинация – сплошная линия, повторная вакцинация – пунктирная линия; КСА выявлены реагентом оптимальной (А) и субоптимальной (В) чувствительности.

Note: Primary vaccination is a solid line, revaccination is a dashed line; antigen binding cells are identified by reagent of optimal (A) and suboptimal (B) sensitivity.

предшествующих вакцинаций не удалось обнаружить влияние количества предшествующих вакцинаций на раннее обнаружение КСА и на динамику выявления КСА обеих специфичностей у добровольцев как группы 1, так и группы 2.

Хотя разработанная в 30-е годы прошлого столетия вакцина EV доказала свою эффективность, ее ограничением является необходимость повторения вакцинации каждые 2 года. Последнее ограничение отражает относительно недолгое, в сравнении с периодом после перенесенной естественной инфекции, сохранение в организме после иммунизации даже живой вакциной EV антигенспецифических Т- и В-лимфоцитов памяти, обеспечивающих быстрый ответ на заражение *Y. pestis* и вакцинацию. Более долгое сохранение иммунной памяти после перенесенной в период предыдущих 16 лет чумы оказалось сопряженным с сохранением F1 антигена в организме почти 80% переболевших [6].

В экспериментах по иммунизации или заражении животных и при вакцинации людей КСА специфичности соответствующего инфекционного агента или иммуногена появляются сравнительно рано [2,3]. Результаты данного исследования подтвердили эти выводы на примере иммунизации людей живой чумной вакциной. Иммунная память, обусловленная лимфоцитами памяти, формируется позднее и является конечным этапом адаптивного иммунного ответа [7]. Как показано в опытах первой и повторной иммунизации кроликов убитой гонококковой вакциной, стимулирующее влияние первой иммунизации на КСА ответ после повторной иммунизации было обнаружено не ранее, чем спустя 14 и не менее, чем в течение до 56 дней после первой иммунизации, то есть после формирования КСА и практически после их исчезновения [4].

Формирование иммунной памяти после вакцинации, в том числе против чумы, в определенной степени характеризует протективную активность вакцины. Иммунная память, сформированная у людей, ранее вакцинированных EV не позднее, чем за один год до начала настоящего исследования, обусловила, как показано в настоящей работе, более ранний, в сравнении с ответом на первую вакцинацию, клеточный антигенспецифический ответ на F1 и ЛПС *Y. pestis*. Сопоставление результатов опытов иммунизации животных гонококковой лечебной вакциной и результатов данного исследования по иммунизации людей чумной вакциной позволяет полагать, что иммунная память интенсифицирует иммунный ответ КСА, проявляясь спустя двух недель и длясь в течение не менее одного года после первичной иммунизации.

Возникает вопрос о природе влияния первичной вакцинации на ранний иммунный ответ по КСА: является это влияние проявлением только адаптивного и/или врожденного иммунного ответа? Возможную связь с системой врожденного иммунитета нельзя игнорировать. В последнее время исследователи приходят к пересмотру прежней парадигмы врожденного иммунитета, рассматривая роль этой системы и в формировании иммунной памяти [8–11]. Более того, система врожденного иммунитета характеризуется, вероятно, наличием и эпигенетической иммунной памяти [9].

При обследовании вакцинированных добровольцев КСА было выявлено во фракции мононуклеарных клеток кроме лимфоцитов некоторое (различное в пробах от разных добровольцев) количество моноцитов. Это не позволяет исключить возможность того, что КСА (или их часть), выявленные во фракции мононуклеаров, начиная со второго дня после вакцинации, в проведенных



## Original Articles

клинических наблюдениях могли быть клетками не только системы адаптивного иммунитета, но и системы врожденного иммунитета. Как известно, система врожденного иммунитета дифференцирует свое и чужое, распознавая общие образы эволюционно древних молекул различных микроорганизмов [12,13]. Полученные результаты, демонстрирующие развитие иммунной памяти на антигены возбудителя чумы, сами по себе не позволяют исключить возможную роль системы врожденного иммунитета не только в раннем, начиная со второго дня после иммунизации, формировании КСА специфичности F1 и ЛПС *Y. pestis*, но также проявление такой роли в ускорении формирования КСА, обусловленном предшествующей иммунизацией живой вакциной EV.

## Заключение

Проведенные исследования подтвердили специфичность выявленных после первичной и повторной иммунизации людей живой вакциной EV клеток, связывающих как белковый, так и ЛПС антигены *Y. pestis*. Следовательно, антигенспецифический иммунный ответ на вакцину EV проявляется не только в хорошо известной продукции антител

к антигенам вакцины, но и в развитии антигенспецифичных клеток, то есть клеток с рецепторами к соответствующим антигенам. Оказалось, что после повторной вакцинации такие КСА уже через два дня обнаруживаются в существенно большем количестве, чем после первичной вакцинации, что доказывает развитие иммунной памяти в результате первичной вакцинации. Этот факт может позволить применять тесты обнаружения КСА для более ранней документации развития иммунной памяти, в том числе после вакцинации против чумы. Феномен иммунной памяти, ранее связываемый только с Т- и В-лимфоцитами памяти, как выяснено в последние годы, проявляется и на уровне системы врожденного иммунитета.

Более раннее обнаружение КСА к антигенам возбудителя чумы после повторной вакцинации, в сравнении с ответом после первичной вакцинации, позволяет ставить задачу дальнейшего исследования роли системы врожденного иммунитета в развитии антигенспецифической иммунной памяти с целью практического использования, в том числе для более ранней оценки развития антигенспецифической иммунной памяти и определения оптимальных схем вакцинации.

## Литература

1. Петров Р.В., Хаитов Р.М. Иммуногены и вакцины нового поколения Москва: «ГЭОТАР Медиа»; 2011. 608 С.
2. Каральник Б. В., Дерябин П. Н., Денисова Т. Г., и др. Антигенсвязывающие лимфоциты в динамике иммунного ответа на бактериальные, вирусные и аутоантигены. // Известия Министерства образования и науки РК, Национальной Академии наук РК. Серия биологическая и медицинская. 2001; (5): 37–43.
3. Deryabin P., Ponomaryova T., Karalnik B., et al. Influence of human recombinant interleukin-1beta on protective and immunogenic efficacy of live plague vaccine. // *Medical and Health Science Journal*. 2014; 15 (1): 27–34. <http://dx.doi.org/10.15208/mhsj.2014.04>.
4. Жунусова Г.Б., Каральник Б.В., Азизов Д.А., и др. Антигенсвязывающие лимфоциты гонококковой специфичности у иммунизированных кроликов. // *Гигиена, эпидемиология и иммунобиология*. 2000; (3–4): 101–106.
5. Дерябин П. Н., Каральник Б. В., Денисова Т. Г. и др. Разработка реагента для оценки начальной стадии иммунного ответа на живую чумную вакцину. // *Проблемы особо опасных инфекций*. 2016; (2):102–106 doi: 10.21055/0370-1069-2016-2-102-106.
6. Li B, Du Ch, Zhou L et al. Humoral and cellular responses to *Yersinia pestis* infection in long-term recovered plague patients. // *Clinical Vaccinology Immunology. Current issue*. 2017; 24 (5). Online 21 December 2011. doi: 10.1128/CVI.05559-11.
7. Parham P. Innate immunity: The unsung heroes. // *Nature*. 423: (20 01 May 2003) Concepts Published 01 May 2003.
8. Pulendran B, Ahmed R. Translating innate immunity into immunological memory: implications for vaccine development. // *Cell*. 2006; 124 (4): 849–863. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2006.02.019>.
9. Levy O, Netea MG. Innate immune memory: implications for development of pediatric immunomodulatory agents and adjuvanted vaccines. // *Pediatric Researches*. 2014; (75):184–188 doi:10.1038/pr.2013.214.
10. Netea MG, Latz E, Mills KHG et al. Innate immune memory: a paradigm shift in understanding host defense. // *Nature immunology*. 2015; 16 (7): 675–679. <https://doi.org/10.1038/ni.3178>.
11. Mihai G, Netea MG, Leo AB et al. Trained immunity: A program of innate immune memory in health and disease. // *Science*. 2016; 352 (Issue 6284): aaf1098. doi: 10.1126/science.aaf1098.
12. Janeway CA Jr The immune system evolved to discriminate infectious nonself from noninfectious self. // *Immunology today*. 1992 v. 13 (issue 1): 11–16. [https://doi.org/10.1016/0167-5699\(92\)90198-G](https://doi.org/10.1016/0167-5699(92)90198-G).
13. Петров Р.В., Хаитов Р.М. Иммуногены и вакцины нового поколения Москва: «ГЭОТАР Медиа»; 2011.

## References

1. Petrov R.V., Chaitov R.M. Immunogens and vaccines of a new generation Moscow: «GEOTAR Media»; 2011 608 P. (In Russ.).
2. Karalnik B.V., Deryabin P.N., Denisova T.G., et al. Antigen-binding lymphocytes in the dynamics of the immune response to bacterial, viral and autoantigens. *News of the Ministry of Education and Science of the Republic of Kazakhstan, National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan. A biology and medicine series*. 2001; (5): 37–43 (In Russ.).
3. Deryabin P., Ponomaryova T., Karalnik B., et al. Influence of human recombinant interleukin-1beta on protective and immunogenic efficacy of live plague vaccine. *Medical and Health Science Journal*. 2014; 15 (1): 27–34. doi: <http://dx.doi.org/10.15208/mhsj.2014.04>
4. Zunusova G.B., Karalnik B.V., Azizov D.A., et al. Antigen-binding lymphocytes of gonococcal specificity in immunized rabbits *Hygiene, Epidemiology and Immunobiology*. 2000; (3–4): 101–106 (In Russ.).
5. Deryabin P.N., Karalnik B.V., Denisova T.G., et al. Development of a reagent for assessing the initial stage of an immune response to live plague vaccine. *Problems of especially dangerous infections*. 2016; (2): 102–106 (In Russ.). doi: 10.21055/0370-1069-2016-2-102-106.
6. Li B, Du Ch, Zhou L et al. Humoral and cellular responses to *Yersinia pestis* infection in long-term recovered plague patients. *Clinical Vaccinology Immunology. Current issue*. 2017; 24 (5). Online 21 December 2011. doi: 10.1128/CVI.05559-11.
7. Parham P. Innate immunity: The unsung heroes. *Nature*. 423: (20 01 May 2003) Concepts Published 01 May 2003.
8. Pulendran B, Ahmed R. Translating innate immunity into immunological memory: implications for vaccine development. *Cell*. 2006; 124 (4): 849–863. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2006.02.019>.
9. Levy O, Netea MG. Innate immune memory: implications for development of pediatric immunomodulatory agents and adjuvanted vaccines. *Pediatric Researches*. 2014; (75):184–188 doi:10.1038/pr.2013.214.
10. Netea MG, Latz E, Mills KHG et al. Innate immune memory: a paradigm shift in understanding host defense. *Nature immunology*. 2015; 16 (7): 675–679. <https://doi.org/10.1038/ni.3178>.

11. Mihai G, Netea MG, Leo AB et al. Trained immunity: A program of innate immune memory in health and disease. *Science*. 2016; 352 (Issue 6284): aaf1098. doi: 10.1126/science.aaf1098.
12. Janeway CA Jr The immune system evolved to discriminate infectious nonself from noninfectious self. *Immunology today*. 1992 v. 13 (issue 1): 11–16. [https://doi.org/10.1016/0167-5699\(92\)90198-G](https://doi.org/10.1016/0167-5699(92)90198-G).
13. Petrov R.V., Chaitov R.M. Immunogens and vaccines of a new generation Moscow: «GEOTAR Media»; 2011 (In Russ.).

## Об авторах

- **Борис Вольфович Каральник** – д. м. н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории иммунологии и вакцинологии Национального Центра общественного здравоохранения, 050035, Алматы, 11 микрорайон, дом 4, кв 16. +7 7273031089, +7 7053028678, bvkarnalnik@gmail.com. ORCID: 0000-0001-9958-8104.
- **Павел Николаевич Дерябин** – д. м. н., профессор, главный эксперт, координатор Департамента специализированной экспертизы медицинских изделий Национального центра экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники Минздрава Республики Казахстан. pderyabin@gmail.com. ORCID: 0000-0002-5860-5657,
- **Татьяна Геннадиевна Денисова** – к. м. н., заведующая лабораторией иммунологии и вакцинологии Научного центра гигиены и эпидемиологии имени Хамзы Жуматова. elkaz41@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0820-4150.
- **Татьяна Сергеевна Пономарева** – к. м. н., менеджер Казахского Научного центра карантинных и зоонозных инфекций имени М. Айтимабаева. 572202@mail.ru. ORCID: 0000-0002-3517-134X.
- **Гулшат Б. Жунусова** – к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории иммунологии и вакцинологии Научного центра гигиены и эпидемиологии имени Хамзы Жуматова, gulshat.borankhan@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8116-6269.
- **Сурен Багратович Закарян** – к. м. н., заведующий лабораторией диагностических препаратов Казахского Научного центра карантинных и зоонозных инфекций имени М. Айтимабаева. szakaryan@kscqzd.kz. ORCID: 0000-0002-9628-0443
- **Раушан Бутабаевна Мухамедьярова** – заведующая виварием Научно-практического центра санитарно-эпидемиологической экспертизы и мониторинга. npc@npc-ses.kz. ORCID: 0000-0002-3794-5329,

Поступила: 28.12.2018. Принята к печати: 05.11.2019.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

## About the Authors

- **Boris V. Karalnik** – Dr. Sci. (Med.), professor, chief researcher of the laboratory of immunology and vaccinology of National Center for Public Health. 11 microdistrict, building 4, apt. 16. Almaty, Kazakhstan 050035. bvkarnalnik@gmail.com. ORCID: 0000-0001-9958-8104/
- **Pavel N. Deryabin** – Dr. Sci. (Med.), professor, chief expert, coordinator of the Department of specialized examination of medical devices of National center for expertise of medicines, medical devices and medical equipment. pderyabin@gmail.com. ORCID: 0000-0002-5860-5657.
- **Tatyana G. Denisova** – Cand. Sci. (Med.), head of the laboratory of immunology and vaccinology of the Hamza Zhumatov's named Scientific center of hygiene and epidemiology branch of National Center for Public Health. elkaz41@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0820-4150.
- **Tatyana S. Ponomareva** – Cand. Sci. (Med.), manager of M. Aikimbayev's named Kazakh Scientific Center for Quarantine and Zoonotic Diseases. 572202@mail.ru. ORCID: 0000-0002-3517-134X.
- **Gulshat B. Zhunusova** – Cand. Sci. (Med.), senior researcher at the laboratory of immunology and vaccinology Hamza Zhumatov's named Scientific center of hygiene and epidemiology, branch of National Center for Public Health. gulshat.borankhan@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8116-6269.
- **Suren. B. Zakaryan** – Cand. Sci. (Med.), Head of diagnostic preparations laboratory of M. Aikimbayev's named Kazakh Scientific Center for Quarantine and Zoonotic Diseases/ szakaryan@kscqzd.kz. ORCID: 0000-0002-9628-0443.
- **Raushan B. Mukhamedyarova** – the head of the vivarium, Scientific and practical center of sanitary and epidemiological expertise and monitoring, branch of National Center for Public Health, npc@npc-ses.kz. ORCID: 0000-0002-3794-5329.

Received: 28.12.2018. Accepted: 05.11.2019.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

## ИНФОРМАЦИЯ ВОЗ

## Охват иммунизацией в мире, 2018 год

**Наемophilus influenzae типа b (Hib).** К концу 2018 г. вакцина против Hib была введена в 191 стране. Глобальный охват тремя дозами этой вакцины оценивается на уровне 72%. Уровни охвата в регионах ВОЗ варьируют в больших пределах: в странах регионов Американского и Юго-Восточной Азии – 87%, в странах Западной части Тихого океана – лишь 23%.

**Гепатит В.** К концу 2018 г. на общенациональном уровне в 189 странах прививают детей грудного возраста. Охват тремя дозами вакцины оценивается на уровне 84%. В 109 странах введена иммунизация новорожденных одной дозой вакцины в течение первых 24 часов жизни, охват составляет 42%.

**Вирус папилломы человека.** К концу 2018 г. вакцинация введена в 90 странах, помимо четырех стран, где вакцина введена лишь в некоторых частях страны.

**Корь.** К концу 2018 г. 86% детей получили 1 дозу противокоревой вакцины до своего второго дня рождения, 171 страна включила вторую прививку в качестве составной части программы регулярной иммунизации и 69% детей получили две прививки коревой вакцины в рамках национальных программ иммунизации.

**Эпидемический паратит.** К концу 2018 г. вакцинация введена на общенациональном уровне в 122 странах.

**Пневмококковые инфекции.** К концу 2018 г. пневмококковая вакцина была введена в 145 странах. Охват иммунизацией достиг 47%.

**Полиомиелит.** В 2018 г. 85% детей грудного возраста в мире привиты тремя дозами полиовакцины. Заболеваемость регистрируется только в трех странах — Афганистане, Нигерии и Пакистане. Пока полиомиелит не будет ликвидирован полностью, не исключается проникновение вируса на территории свободные от полиомиелита и в страны, переживающие конфликты и нестабильность.

**Ротавирусная инфекция.** К концу 2018 г. вакцинация была введена в 101 стране, включая 4 страны, в которых вакцина введена в некоторых частях страны. Охват этой вакциной достиг, по оценкам, 35%.

**Краснуха.** К концу 2018 г. вакцина против краснухи была введена на общенациональном уровне в 168 странах. Охват вакцинацией достиг 69%.

**Желтая лихорадка.** По состоянию на 2018 г. вакцина желтой лихорадки была включена в программы регулярной иммунизации детей в 36 из 40 стран и территорий Африки и Америки, подвергающихся риску распространения желтой лихорадки. В этих 40 странах и территориях охват прививками оценивается в 49%.

Источник: <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/immunization-coverage>

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-6-34-38>

## Микробиологические и молекулярно-генетические аспекты антибиотикорезистентности *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii*

Ю. Е. Скурихина\*, В. Б. Туркутюков

ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Владивосток**Резюме**

**Актуальность.** Рост частоты инфекций, вызванных *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii*, обладающих высоким уровнем резистентности ко многим группам антибиотиков требует всестороннего исследования, в том числе современными методами. **Цель.** Изучение региональных особенностей динамики формирования и циркуляции штаммов *A. baumannii* и *P. aeruginosa*, резистентных к антибиотикам. **Материалы и методы.** В настоящей работе проведен ретроспективный анализ данных микробиологических лабораторий многопрофильных стационаров и выборочное молекулярно-генетическое исследование детерминант антибиотикорезистентности методом ПЦР штаммов *A. baumannii* и *P. aeruginosa*, выделенных из клинического материала, с целью определения уровня изменчивости резистентности на протяжении 2009–2018 гг. **Результаты и обсуждение.** В ходе исследования выявлена тенденция к росту в этиологической структуре возбудителей инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи и гнойно-септических инфекций доли *A. baumannii* и *P. aeruginosa*; высокая частота встречаемости штаммов, устойчивых к цефалоспорином 2–4 поколений, карбапенемам, β-лактамам, и полирезистентных. Также обнаружено появление и распространение у данных бактерий детерминант антибиотикорезистентности NDM-1 и MCR-1. **Выводы.** На протяжении последнего десятилетия наблюдается неуклонное увеличение в структуре инфекций у пациентов ОРИТ и отделений хирургии стационаров г. Владивостока доли *A. baumannii* и *P. aeruginosa*, устойчивых ко многим антибактериальным препаратам, и появление новых механизмов антибиотикорезистентности у этих микроорганизмов.

**Ключевые слова:** *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, ИСМП, гнойно-септические инфекции, антибиотикорезистентность, металло-лактамазы  
Конфликт интересов не заявлен.

**Для цитирования:** Скурихина Ю. Е., Туркутюков В. Б. Микробиологические и молекулярно-генетические аспекты антибиотикорезистентности *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii*. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2019; 18 (6): 34–38. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-6-34-38>.

### Microbiological and Molecular Genetic Aspects of Antibiotic Resistance of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*

YuE Skurikhina\*\*, VB Turkutyukov

Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

**Abstract**

**Relevance.** The increase in the frequency of infections caused by *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*, which have a high level of resistance to many groups of antibiotics, requires a comprehensive study, including modern research methods.

**Aims.** The study of regional features of the dynamics of the formation and circulation of antibiotic-resistant strains *A. baumannii* and *P. aeruginosa*. **Materials and methods.** During 2009–2018 we analyzed the data of microbiological laboratories of multidisciplinary hospitals and carried out a molecular genetic study of the determinants of antibiotic resistance by PCR of *A. baumannii* and *P. aeruginosa* strains isolated from clinical material in order to determine the level of variability of resistance. **Results.** The study revealed a tendency to increase in the proportion of strains *A. baumannii* and *P. aeruginosa* in the etiological structure of health-care associated infections and purulent-septic infections; high incidence of strains resistant to cephalosporins, carbapenems, beta-lactams and multi-resistant strains. The appearance and distribution of the determinants of antibiotic resistance NDM-1 and MCR-1 in these bacteria were also detected. **Conclusions.** Over the past decade, a steady increase in the proportion of *A. baumannii* and *P. aeruginosa*

\* Для переписки: Скурихина Юлия Евгеньевна, к.м.н., доцент кафедры эпидемиологии и военной эпидемиологии Тихоокеанского государственного медицинского университета, 690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2. +79146765047, eesku@mail.ru.

\*\* For correspondence: Skurikhina Yulia E., Cand. Sci. (Med.), associate professor of Department of Epidemiology and Military Epidemiology, Pacific State Medical University, Russia, Vladivostok, Ostryakova ave., 2, Vladivostok, Russia 690002. +79146765047, eesku@mail.ru.

resistant to many antibiotics in patients in intensive care unit and surgery departments in hospitals of Vladivostok (Primorsky reg., Russia), and the emergence of new antimicrobial resistance mechanisms in these microorganisms.

**Key words:** *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, health-care associated infections, purulent-septic infections, antibiotic resistance, metallo-beta-lactamase

No conflict of interest to declare.

**For citation:** Skurikhina YuE, Turkutyukov VB. Microbiological and Molecular Genetic Aspects of Antibiotic Resistance of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019; 18 (6): 34–38 (In Russ.). [https://doi: 10.31631/2073-3046-2019-18-6-34-38](https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-6-34-38).

## Введение

Среди возбудителей инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, в том числе инфекций области хирургического вмешательства, гнойно-септических инфекций (ГСИ), пневмоний и других инфекционных осложнений у пациентов всё более устойчивые позиции занимают неферментирующие грамотрицательные бактерии (НГБ). Отмечается постоянный рост частоты инфекций, вызванных *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter spp.*, особенно *A. baumannii* [1–3]. Это условно-патогенные, свободно живущие в окружающей среде бактерии. Они контаминируют самые разнообразные растворы, в том числе и некоторые из дезинфектантов (фурацилин, риванол и др.), а также медицинский инструментарий и оборудование, особенно в местах скопления жидкости. Основные их особенности – «чувство кворума», формирование биопленок, наличие первичной резистентности ко многим группам антибиотиков, быстрая выработка приобретенной резистентности. Важные детерминанты антибиотикоустойчивости – это металло-β-лактамазы (МБЛ) различных классов. Гены, кодирующие МБЛ, входят в состав плазмид, что способствует их быстрому внутри- и межвидовому распространению. Оно часто носит эпидемический характер, при этом доминируют определенные штаммы или ферменты в масштабах как отдельных центров, так и обширных географических зон [4–6]. Популяции микроорганизмов, складывающиеся в условиях стационара, всегда состоят из штаммов с высокой вирулентностью и антибиотикоустойчивостью.

Большой интерес представляет анализ с использованием молекулярных маркеров, который позволяет судить о наличии эпидемической связи между штаммами, выявлять в стационаре присутствие госпитальных штаммов и определять источник инфицирования пациентов. В России в большинстве регионов эпидемиологические и микробиологические исследования по изучению проблемы, к сожалению, проводятся локально и не носят регулярного характера.

**Цель данной работы** – изучение региональных особенностей динамики формирования и циркуляции штаммов *A. baumannii* и *P. aeruginosa*, резистентных к антибиотикам.

## Материалы и методы

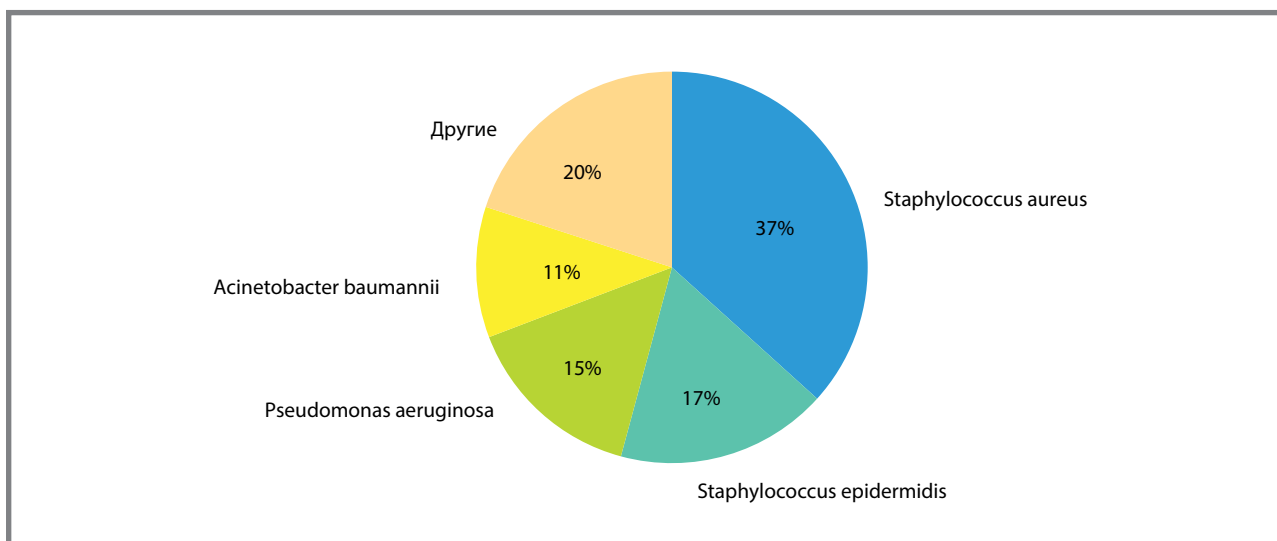
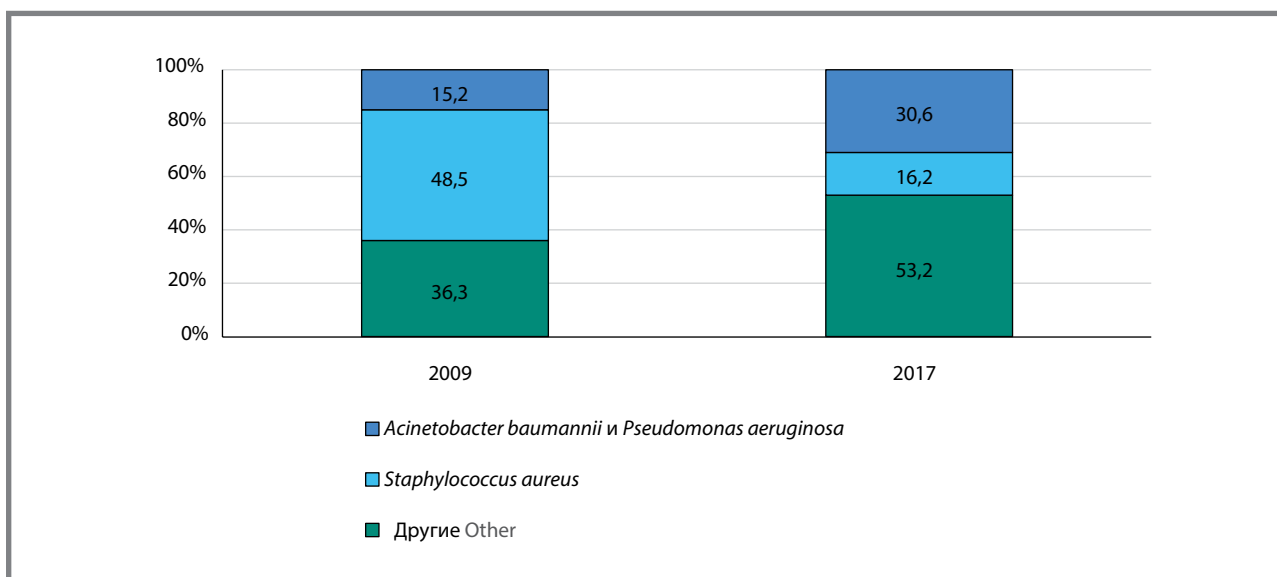
Ретроспективное описательное эпидемиологическое исследование выполнено на основании данных

многопрофильных стационаров г. Владивостока и их микробиологических лабораторий. Проведен анализ 297 историй болезни пациентов и 87 карт учета больных с ИСМП, журналов учета инфекционных больных (ф. 060/леч), анализ данных медицинской организации по сопутствующей заболеваемости пациентов, данные программы WHONET и микробиологических лабораторий за 2009–2017 гг. Для выборочных молекулярно-генетических исследований использовано 60 штаммов *A. baumannii* и 100 штаммов *P. aeruginosa*, выделенных в 2009–2017 гг. от пациентов отделений хирургии и реанимации (ОРИТ) данных учреждений. Молекулярно-генетические исследования на основе полимеразной цепной реакции (ПЦР) с разработанными ранее праймерами [7–9] проводились в лаборатории генетики Национального научного центра морской биологии им. А. В. Жирмунского Дальневосточного отделения РАН.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью программы Microsoft Excel 2010. Применяли общепринятые статистические приемы с определением средней арифметической величины и ее ошибок. Достоверность различия показателей рассчитывали по методу  $\chi^2$  Пирсона (различия считали значимыми при  $p \leq 0,05$ ).

## Результаты и обсуждение

Самыми распространенными инфекционными осложнениями у пациентов ОРИТ и отделений хирургии были гнойно-септические инфекции (нагноения послеоперационных ран –  $54,5 \pm 2,9\%$ ), и пневмонии ( $16,4 \pm 4,0\%$ ). В среднем за весь исследуемый период доминирующими возбудителями были *Staphylococcus aureus* ( $36,7 \pm 2,5\%$ ), *S. epidermidis* ( $17,5 \pm 2,8\%$ ), *P. aeruginosa* ( $15,0 \pm 2,9\%$ ), *A. baumannii* ( $10,8 \pm 2,9\%$ ). Реже (суммарно –  $20 \pm 2,7\%$ ) встречались *Streptococcus viridans*, *S. pneumoniae*, *Proteus vulgaris*, *P. mirabilis*, *Morganella morganii*, *Enterobacter gergoviae*, *Klebsiella pneumoniae*, *K. oxitoca*, *Enterococcus faecium*, *Escherichia coli*, *Stenotrophomonas maltophilia* (рис. 1). Несмотря на преобладание рода *Staphylococcus* необходимо отметить выраженную тенденцию к снижению доли грамположительных микроорганизмов в развитии инфекционной патологии. В 2009 г. на долю *S. aureus* приходилось  $48,5 \pm 5,1\%$ , до 2017 г. она постепенно снижалась

**Рисунок 1. Этиологическая структура возбудителей ИСМП и ГСИ в 2009–2017 гг.****Figure 1. The etiological structure of the causative agents of health-care associated infections and purulent-septic infections for the period 2009–2017****Рисунок 2. Динамика соотношения грам+ и грам- микроорганизмов в 2009 и 2017 гг.****Figure 2. The dynamics of the ratio of gram+ and gram- microorganisms in 2009 and 2017**

до  $16,2 \pm 6,3\%$ . Доля *A. baumannii* и *P. aeruginosa* наоборот, возрастала, в 2009 г. эти возбудители были выделены у  $15,2 \pm 6,5\%$ , а в 2017 г. – у  $30,6 \pm 5,7\%$  обследованных пациентов (рис. 2). Оценка достоверности различий, проведенная с помощью теста  $\chi^2$ , показала, что состав возбудителей в 2009 г. и 2017 г. достоверно отличается ( $p = 0,001$ ).

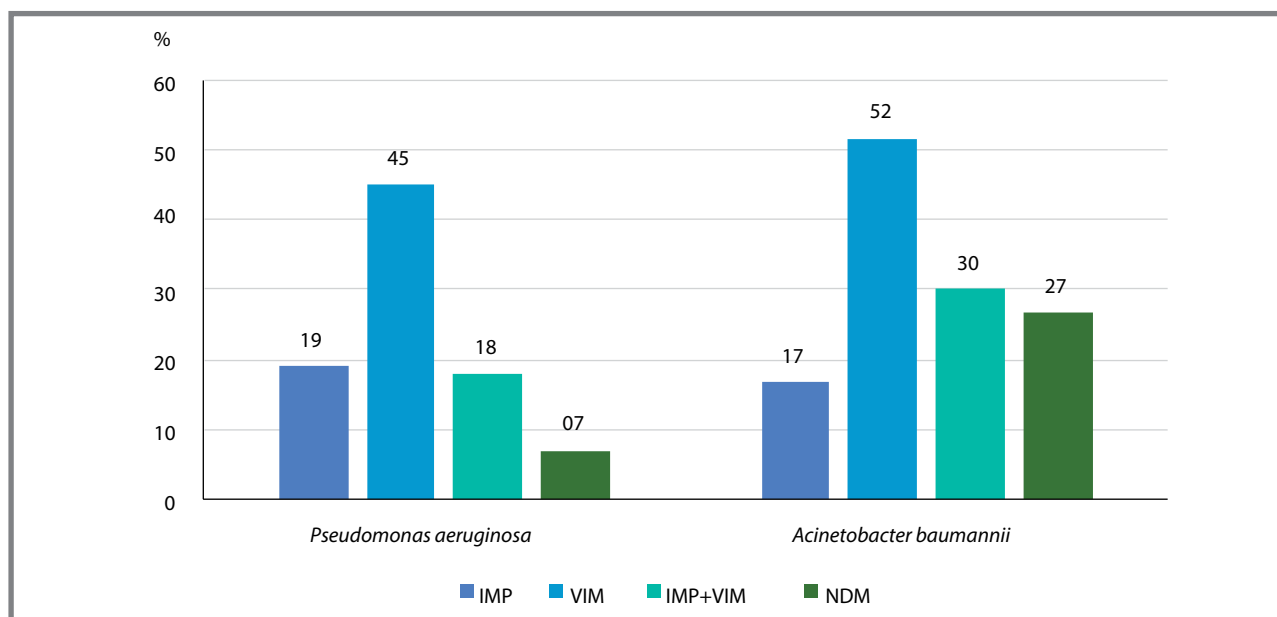
Возрастающая доля в этиологии ГСИ НГБ, обладающих исходно высоким уровнем антибиотикорезистентности, обосновывает необходимость оперативной оценки чувствительности штаммов *A. baumannii* и *P. aeruginosa* к антибактериальным химиопрепаратам, как важного элемента коррекции эмпирической антибактериальной химиотерапии.

При анализе данных о резистентности, определяемой традиционным микробиологическим методом в лабораториях медицинских организаций, выявлен

высокий уровень резистентности *P. aeruginosa* к неустойчивым к  $\beta$ -лактамазе пенициллинам ( $77,6 \pm 3,8\%$ ),  $\beta$ -лактамам ( $76,4 \pm 3,9\%$ ). Важно подчеркнуть, что высокий уровень резистентности наблюдался к азтреонаму (группа монобактамов) – антибиотику, используемому именно для лечения инфекций, вызванных аэробной грамотрицательной флорой, и особенно *P. aeruginosa*. Устойчивыми к нему оказались  $94,0 \pm 2,0\%$  штаммов.

Уровень резистентности *A. baumannii* оказался еще выше, чем у псевдомоны. Среди выделенных штаммов 100% были резистентны к цефалоспорином 2 поколения (цефоперазон) и фосфомицином, высокий уровень резистентности был выявлен к неустойчивым к  $\beta$ -лактамазе пенициллинам и  $\beta$ -лактамам пенициллинам, цефалоспорином 4 поколения ( $93,9 \pm 2,4\%$ ). Эффективным

**Рисунок 3. Частота встречаемости генов МБЛ у штаммов *P. aeruginosa* и *A. baumannii***  
**Figure 3. The frequency of MBL genes in *P. aeruginosa* and *A. baumannii* strains**



в отношении ацинетобактеров оказался лишь тигециклин ( $22,8 \pm 8,3\%$  устойчивых штаммов). Выделялись штаммы *A. baumannii*, чувствительные только к тигециклину. Интересен факт, что нет прямой зависимости уровня резистентности гораздо более сложные.

Методом ПЦР были исследованы некоторые генетические детерминанты антибиотикорезистентности – гены МБЛ. Существует по меньшей мере девять различных типов приобретенных МБЛ. Одни из важнейших по распространенности и клинической значимости – IMP, VIM и NDM. IMP и VIM дают устойчивость к карбапенемам и цефалоспорином. Определение генетических детерминант  $\beta$ -лактамаз является одним из наиболее актуальных путей детекции комплексной антибиотикоустойчивости. По данным мировых исследований, гены МБЛ обнаруживаются от 10 до 95% случаев [5,6]. Частота встречаемости была следующей: у *P. aeruginosa* ген blaIMP определялся в 19% случаев, ген blaVIM – в 45%. У *A. baumannii* – 10% и 52% соответственно. Образцы, сочетающие в себе все определяемые признаки, среди *P. aeruginosa* встречались в 18%, среди *A. baumannii* – в 30% (рис. 3).

Нужно упомянуть еще об одной МБЛ – NDM-1 (New Delhi metallo- $\beta$ -lactamase-1). Бактерии, несущие этот ген, часто называют «superbugs» (сверхбактерии), они резистентны практически ко всем применяемым в практике антибактериальным препаратам. Быстрая передача плазмид, несущих NDM-1, как внутри одного вида бактерий, так и между видами, трудно выявляется фенотипическими методами. Впервые NDM-1 была обнаружена в 2008 г. у изолята *Klebsiella pneumoniae*, и получила мировую известность после публикации в сентябре 2010 г. [10,11]. Бактерии, несущие этот ген, резистентны к  $\beta$ -лактамам антибиотикам, включая пиперациллин/тазобактам, азтреонам, все карбапенемы, цефтазидим и цефепим, и сохраняют

чувствительность только к тигециклину. Недопустимо недооценивать риск распространения и эпидемическую угрозу распространения NDM-1 не только в стационарах, но и за пределами медицинских учреждений, и выноса гена в окружающую среду. В нашем исследовании ген NDM1 обнаружен из выделенных в 2009 г. штаммов *A. baumannii* (6%) и у 20% штаммов – в 2017–2018 гг. У *P. aeruginosa* ген NDM1 впервые выявлен лишь в 2017 г. у 7% штаммов (рис. 3).

Еще один маркер резистентности, MCR-1, обнаружен в 2016 г. в Шанхае. Вскоре ген MCR-1 был выявлен у НГБ уже в 25 странах на четырех континентах. Он обеспечивает бактерии устойчивостью к полимиксидам, препаратам «последнего шанса», к которым прибегают в тех случаях, когда другие средства лечения исчерпаны. Расположенный на плазмиде ген легко передается даже между разными видами и родами бактерий. В нашем исследовании ген MCR-1 был обнаружен у одного штамма *P. aeruginosa*. Это очень интересный факт, так как сообщений о выявлении этого гена у *P. aeruginosa* в мире очень мало [12–14].

В последние годы госпитальные эпидемиологи и клиницисты говорят о необходимости внедрения новых молекулярно-генетических методов в повседневную практику, по крайней мере, для расследования сложных эпидемиологических случаев возникновения ИСМП и формирования госпитальных штаммов, поскольку данных рутинных микробиологических методов обычно недостаточно, и они не дают возможность оценить спектр возбудителей у одного пациента, степень родства штаммов, истинный уровень антибиотикорезистентности и т. д. Поэтому необходимо адаптировать современные молекулярно-генетические методы для применения как в научных исследованиях, так и в практическом здравоохранении для проведения молекулярно-эпидемиологического мониторинга ИСМП. А также

## Original Articles

совершенствовать риск-ориентированные технологии оказания медицинской помощи, повышать ее качество путем внедрения эффективных мероприятий по обеспечению эпидемиологической безопасности и рациональной антибактериальной химиотерапии.

В ходе данного исследования выявлено:

1. Выраженная тенденция к росту в этиологической структуре ИСМП и ГСИ доли *P. aeruginosa* и *A. baumannii* с 15,2 до 30,6%.

2. Высокая частота встречаемости (76,0–100%) штаммов, устойчивых к цефалоспорином 2–4 поколений к неустойчивым к β-лактамазе пеницилинам, β-лактамам, а также полирезистентных штаммов.

3. Появление и распространение среди *P. aeruginosa* и *A. baumannii* важных генетических детерминант антибиотикорезистентности – NDM-1 и MCR-1.

## Литература

1. Тапальский Д. В., Бонда Н. А. *Acinetobacter baumannii*: распространенность, спектр и динамика антибиотикорезистентности, чувствительность к комбинациям антибиотиков. // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2018. Т. 16, № 3. С. 286–291. doi: 10.25298/2221-8785-2018-16-3-286-291.
2. Козлова Н. С., Баранцевич Н. Е., Баранцевич Е. П. Антибиотикорезистентность возбудителей гнойно-септических инфекций в многопрофильном стационаре. // Проблемы медицинской микологии. 2018. N 1. С. 40–48. doi: 10.15789/2220-7619-2018-1-79-84.
3. Покровский В. И., Акимкин В. Г., Брико Н. И. и др. Внутрибольничные инфекции: новые горизонты. // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2011. № 1. С. 4–7.
4. Лагун Л. В. Бета-лактамазы расширенного спектра и их значение в формировании устойчивости возбудителей инфекций мочевыводящих путей к антибактериальным препаратам. // Проблемы здоровья и экологии. 2012. № 3 (33). С. 82–88.
5. Khorvash F, Yazdani M, Shabani S et al. Pseudomonas aeruginosa-producing Metallo-β-lactamases (VIM, IMP, SME, and AIM) in the Clinical Isolates of Intensive Care Units, a University Hospital in Isfahan, Iran. // Adv Biomed Res. 2017; 6: 147–151. doi: 10.4103/2277-9175.219412.
6. Hong D, Bae IK, Jang I, et al. Epidemiology and Characteristics of Metallo-β-Lactamase-Producing Pseudomonas aeruginosa. // Infect Chemother. 2015. Jun; 47 (2): P81–97. doi: 10.3947/ic.2015.47.2.81.
7. Amudhan MS, Sekar U, Kamalanathan A et al. blaIMP and blaVIM mediated carbapenem resistance in Pseudomonas and Acinetobacter species in India. // The Journal of Infection in Developing Countries. 2012; 6 (11): 757–762. doi: 10.3855/jidc.2268.
8. Lee K, Lee WG, Uh Y et al. VIM- and IMP-type metallo-beta-lactamase-producing Pseudomonas spp. and Acinetobacter spp. in Korean hospitals. // Emerg Infect Dis. 2003; 9 (7): 868–871. doi:10.3201/eid0907.020753.
9. Fomda B.A., Khan A., Zahoor D. NDM-1 (New Delhi metallo beta lactamase-1) producing Gram-negative bacilli: emergence & clinical implications // Indian J Med Res. 2014; 140 (5): 672–678.
10. Yong D, Toleman M.A., Giske C.G., et al. Characterization of a new metallo-β-lactamase gene, bla (NDM-1), and a novel erythromycin esterase gene carried on a unique genetic structure in Klebsiella pneumoniae sequence type 14 from India. // Antimicrob Agents Chemother. 2009; 53: 5046–5054. doi: 10.1128/AAC.00774-09.
11. Kumarasamy KK, Toleman MA, Walsh TR et al. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. // Lancet Infect Dis. 2010; 10: 597–602. doi: 10.1016/S1473-3099(10)70143-2.
12. Caselli E, D'Accolti M, Soffritti I et al. Spread of mcr-1-Driven Colistin Resistance on Hospital Surfaces, Italy. // Emerg Infect Dis. 2018; 24 (9): 1752–1753. doi: 10.3201/eid2409.171386.
13. Pedersen MG, Olesen HV, Jensen-Fangel S et al. Colistin resistance in Pseudomonas aeruginosa and Achromobacter spp. cultured from Danish cystic fibrosis patients is not related to plasmid-mediated expression of mcr-1. // J Cyst Fibros. 2018; 17 (2): e22–e23. doi: 10.1016/j.jcf.2017.12.001.
14. Liu YY, Wang Y, Walsh TR et al. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. // Lancet Infect Dis. 2016; 16: 161–168. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00424-7.

## References

1. Tapalski DV, Bonda NA. *Acinetobacter baumannii*: prevalence, spectrum and dynamics of antimicrobial resistance, susceptibility to antibiotic combinations. Journal of the Grodno State Medical University. 2018; 16 (3): 286–291 (In Russ.). doi: 10.25298/2221-8785-2018-16-3-286-291.
2. Kozlova NS, Barantsevich NE, Barantsevich EP. Susceptibility to antibiotics in Klebsiella pneumoniae strains isolated in a multidisciplinary medical centre. Russian Journal of Infection and Immunity. 2018; 8 (1): 79–84. (In Russ.). doi: 10.15789/2220-7619-2018-1-79-84.
3. Pokrovsky VI, Akimkin VG, Briko NI. Nosocomial infections: New vistas in their prevention. Epidemiology and Infectious Diseases. 2011; 1: 4–7 (In Russ.).
4. Lagun LV. Extended spectrum beta-lactamase and their importance in the formation of resistance of urinary tract pathogens to antibacterial drugs. Problems of Health and Ecology. 2012; 3 (33): 82–88 (In Russ.).
5. Khorvash F, Yazdani M, Shabani S, et al. Pseudomonas aeruginosa-producing Metallo-β-lactamases (VIM, IMP, SME, and AIM) in the Clinical Isolates of Intensive Care Units, a University Hospital in Isfahan, Iran. Adv Biomed Res. 2017; 6: 147–151. doi: 10.4103/2277-9175.219412.
6. Hong D, Bae IK, Jang I et al. Epidemiology and Characteristics of Metallo-β-Lactamase-Producing Pseudomonas aeruginosa. Infect Chemother. 2015. Jun; 47 (2): 81–97. doi: 10.3947/ic.2015.47.2.81.
7. Amudhan, MS, Sekar U, Kamalanathan A, et al. blaIMP and blaVIM mediated carbapenem resistance in Pseudomonas and Acinetobacter species in India. The Journal of Infection in Developing Countries. 2012; 6 (11): 757–762. doi: 10.3855/jidc.2268.
8. Lee K, Lee WG, Uh Y, et al. VIM- and IMP-type metallo-beta-lactamase-producing Pseudomonas spp. and Acinetobacter spp. in Korean hospitals. Emerg Infect Dis. 2003; 9 (7): 868–871. doi:10.3201/eid0907.020753.
9. Fomda BA, Khan A, Zahoor D. NDM-1 (New Delhi metallo beta lactamase-1) producing Gram-negative bacilli: emergence & clinical implications. Indian J Med Res. 2014; 140 (5): 672–678.
10. Yong D, Toleman MA, Giske CG et al. Characterization of a new metallo-β-lactamase gene, bla (NDM-1), and a novel erythromycin esterase gene carried on a unique genetic structure in Klebsiella pneumoniae sequence type 14 from India. Antimicrob Agents Chemother. 2009; 53: 5046–54. doi: 10.1128/AAC.00774-09.
11. Kumarasamy KK, Toleman MA, Walsh TR et al. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. Lancet Infect Dis. 2010; 10: 597–602. doi: 10.1016/S1473-3099(10)70143-2.
12. Caselli E, D'Accolti M, Soffritti I et al. Spread of mcr-1-Driven Colistin Resistance on Hospital Surfaces, Italy. Emerg Infect Dis. 2018; 24 (9): 1752–1753. doi: 10.3201/eid2409.171386.
13. Pedersen MG, Olesen HV, Jensen-Fangel S et al. Colistin resistance in Pseudomonas aeruginosa and Achromobacter spp. cultured from Danish cystic fibrosis patients is not related to plasmid-mediated expression of mcr-1. J Cyst Fibros. 2018; 17 (2): e22–e23. doi: 10.1016/j.jcf.2017.12.001.
14. Liu YY, Wang Y, Walsh TR, et al. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. Lancet Infect Dis. 2016; 16: 161–168. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00424-7.

## Об авторах

- **Юлия Евгеньевна Скурихина** – к. м. н., доцент кафедры эпидемиологии и военной эпидемиологии Тихоокеанского государственного медицинского университета, 690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2. +79146765047, eesku@gmail.ru.
- **Вячеслав Борисович Туркутюков** – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эпидемиологии и военной эпидемиологии Тихоокеанского государственного медицинского университета, 690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2. +79147347500, clinbact.dvfo@inbox.ru. ORCID: 0000-0002-2910-2284.

Поступила: 15.07.2019. Принята к печати: 5.11.2019.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

## About the Authors

- **Skurikhina Yulia E.** – Cand. Sci. (Med.), associate professor of Department of Epidemiology and Military Epidemiology of Pacific State Medical University, Ostryakova ave., 2, Vladivostok, Russia, Russia 690002 Vladivostok. +79146765047, eesku@mail.ru.
- **Vacheslav B. Turkutuykov** – Dr. Sci. (Med.), professor, Head of the Department of Epidemiology and Military Epidemiology of Pacific State Medical University, Ostryakova ave., 2, Vladivostok, Russia, Russia 690002 Vladivostok. +79147347500, clinbact.dvfo@inbox.ru. ORCID: 0000-0002-2910-2284.

Received: 15.07.2019. Accepted: 5.11.2019

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-6-39-44>

## Фармакоэкономические аспекты вакцинации против пневмококковой инфекции лиц из группы высокого риска

А. В. Рудакова\*<sup>1,2</sup>, С. М. Харит<sup>1</sup>, Ю. В. Лобзин<sup>1,3</sup><sup>1</sup> Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА<sup>2</sup> Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет<sup>3</sup> Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова

### Резюме

**Актуальность.** Вакцинация лиц с высоким риском развития пневмококковой инфекции 13-валентной конъюгированной вакциной (ПКВ13) позволяет существенно снизить соответствующую заболеваемость и летальность. **Цель работы** заключалась в оценке фармакоэкономических аспектов вакцинации 65-летних граждан с высоким уровнем риска развития пневмококковой инфекции. **Материал и методы.** Анализ осуществляли методом марковского моделирования с позиции системы здравоохранения. Временной горизонт – 5 и 15 лет. Предполагали, что вакцинация осуществляется 1 дозой ПКВ13 и 1 дозой полисахаридной пневмококковой вакцины (ППВ23) через 8 недель с ревакцинацией 1 дозой ППВ23 через 5 лет. Затраты на терапию пневмококковых инфекций рассчитывались на основе тарифов ОМС по Санкт-Петербургу на 2019 г. Затраты на вакцинацию определяли на основе цены аукционов по закупке ПКВ13 и ППВ23 за 2019 г.

**Результаты.** За 15 лет вакцинация 100 тыс. граждан из группы высокого риска позволит предотвратить 1,7 тыс. случаев заболевания внебольничной пневмонией, 1,4 тыс. случаев заболевания инвазивными пневмококковыми инфекциями и 397 случаев летальных исходов пневмококковых инфекций. Коэффициент эффективности затрат составляет при 15-летнем горизонте 161,4 тыс. руб. в расчете на дополнительный год жизни с учетом качества (quality-adjusted life year – QALY). Даже при снижении временного горизонта до 5 лет вакцинация может рассматриваться как экономически высоко эффективное вмешательство (коэффициент эффективности затрат – 571,9 тыс. руб./QALY). При этом за 5 лет в бюджет системы здравоохранения вернутся 37,6% затраченных на вакцинацию средств, а за 15 лет – 49,3%. **Заключение.** Вакцинация граждан РФ из группы высокого риска против пневмококковой инфекции может рассматриваться в качестве социально и экономически высоко эффективного вмешательства, обеспечивающего существенное снижение заболеваемости и обусловленной ею летальности.

**Ключевые слова:** пневмококковая инфекция, профилактика, взрослые, высокий риск, пневмококковая конъюгированная вакцина, эффективность затрат, влияние на бюджет

Конфликт интересов не заявлен.

**Для цитирования:** Рудакова А. В., Харит С. М., Лобзин Ю. В. Фармакоэкономические аспекты вакцинации против пневмококковой инфекции лиц из группы высокого риска. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2019; 18 (6): 39–44. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-6-39-44>.

### Vaccination against Pneumococcal Infections of High-Risk People : Pharmacoeconomic Aspects

AV Rudakova\*\*<sup>1,2</sup>, SM Kharit<sup>1</sup>, YuV Lobzin<sup>1,3</sup><sup>1</sup> Federal State-Financed Institution Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases under the Federal Medical Biological Agency<sup>2</sup> Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University<sup>3</sup> North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov

### Abstract

**Relevance.** Vaccination of people at high risk against pneumococcal infection with a 13-valent conjugate vaccine (PCV13) can significantly reduce the corresponding incidence and mortality. **The aim** of the work was to assess the pharmacoeconomic aspects of vaccination of 65 year olds with a high risk of pneumococcal infection. **Material and methods.** The analysis was carried out

\* Для переписки: Рудакова Алла Всеволодовна, д. фарм. н., профессор, с. н. с. отдела организации медицинской помощи Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, профессор кафедры управления и экономики фармации Санкт-Петербургского химико-фармацевтического университета, 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9. +7 (921) 908-73-49, rudakova\_a@mail.ru. © Рудакова А. В. и др.

\*\* For correspondence: Rudakova Alla V., Dr. Sci. (Pharm.), professor, senior researcher of Department of the organization of medical care in the Children's Research and Clinical Center for Infectious Diseases, professor of Department of Management and Economics of Pharmacy, St. Petersburg Chemical and Pharmaceutical University, str. Professora Popova, 9, St. Petersburg, Russia, 197022. +7 (921) 908-73-49, rudakova\_a@mail.ru. © Rudakova AV et al.



by the method of Markov modeling from the position of the health care system. The time horizon is 5 and 15 years. It was assumed that vaccination is carried out with 1 dose of PCV13 and 1 dose of polysaccharide pneumococcal vaccine (PPV23) after 8 weeks with revaccination with 1 dose of PPV23 after 5 years. The costs of treatment of pneumococcal infections were calculated on the basis of the Compulsory medical insurance rates for St. Petersburg in 2019. The costs of vaccination were calculated on the basis of the price of auctions for the purchase of PCV13 and PPV23 for 2019. **Results.** For 15 years, vaccination of 100 ths people from the high risk group will prevent 1.7 ths cases of community-acquired pneumonia, 1.4 ths cases of invasive pneumococcal infections, and 397 cases of pneumococcal infections deaths. The cost-effectiveness ratio with a 15-year horizon is 161.4 ths rubles/quality-adjusted life year gained (QALY). Even if the time horizon is reduced to 5 years, vaccination can be considered as an economically highly effective intervention (cost-effectiveness ratio –571.9 ths rubles/QALY). At the same time, in 5 years, 37.6% of the money spent on vaccination will be returned to the budget of the health care system, and in 15 years – 49.3%. **Conclusion.** Vaccination of citizens of the Russian Federation from a high-risk group against pneumococcal infection can be considered as a socially and economically highly effective intervention that provides a significant reduction in the incidence and mortality caused by it.

**Key words:** pneumococcal infections, prevention; adults, high risk, pneumococcal conjugate vaccine, cost-effectiveness, budget impact  
No conflict of interest to declare.

**For citation:** Rudakova AV, Kharit SM, Lobzin YuV. Vaccination against Pneumococcal Infections of High-Risk People: Pharmacoeconomic Aspects. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019; 18 (6): 39–44 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-6-39-44>.

## Введение

Пневмококковая инфекция входит в число ведущих причин инвалидизации и смертности людей разного возраста во всем мире. Факторами высокого риска развития тяжелых форм инфекции и летального исхода являются возраст, состояние здоровья и пребывание в относительно закрытых коллективах. Пневмококковая инфекция вакциноуправляема, благодаря чему есть возможность существенно снизить заболеваемость и летальность.

В настоящее время в нашей стране в рамках Национального календаря профилактических прививок предусмотрена плановая вакцинация детей первого–второго года жизни, Календаря по эпидемическим показателям – детей от 2 до 5 лет, призывников, лиц старше 60 лет с хроническими заболеваниями легких и лиц старше трудоспособного возраста, проживающих в организациях социального обслуживания. Однако необходимо расширение внедрения вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции, так как это позволит не только снизить заболеваемость и смертность, улучшить качество жизни, но и сократит потребность в антибиотиках, следовательно, станет фактором предупреждения роста антибиотикорезистентности – глобальной современной угрозы [1].

В соответствии с резолюцией Совета экспертов по поводу вакцинопрофилактики пневмококковых инфекций у взрослых, прошедшего в Москве 16.12.2017 г., к категории иммунокомпрометированных лиц, подвергающихся высокому риску развития инфекций, относятся лица: с врожденными и приобретенными иммунодефицитами (включая ВИЧ-инфекцию и ятрогенные иммунодефициты); с нефротическим синдромом/хронической почечной недостаточностью, требующей диализ; с кохлеарными имплантами (или подлежащие кохлеарной имплантации); с подтеканием спинномозговой жидкости; с гемобластомами, получающие иммуносупрессивную терапию; с врожденной или приобретенной (анатомической или функциональной) аспленией; с гемоглобинопатиями

(включая серповидно-клеточную анемию); находящиеся в листе ожидания на трансплантацию органов или после ее проведения [2]. **Цель работы** – оценка фармакоэкономических аспектов вакцинации против пневмококковой инфекции 65-летних граждан с высоким риском ее развития.

## Материалы и методы

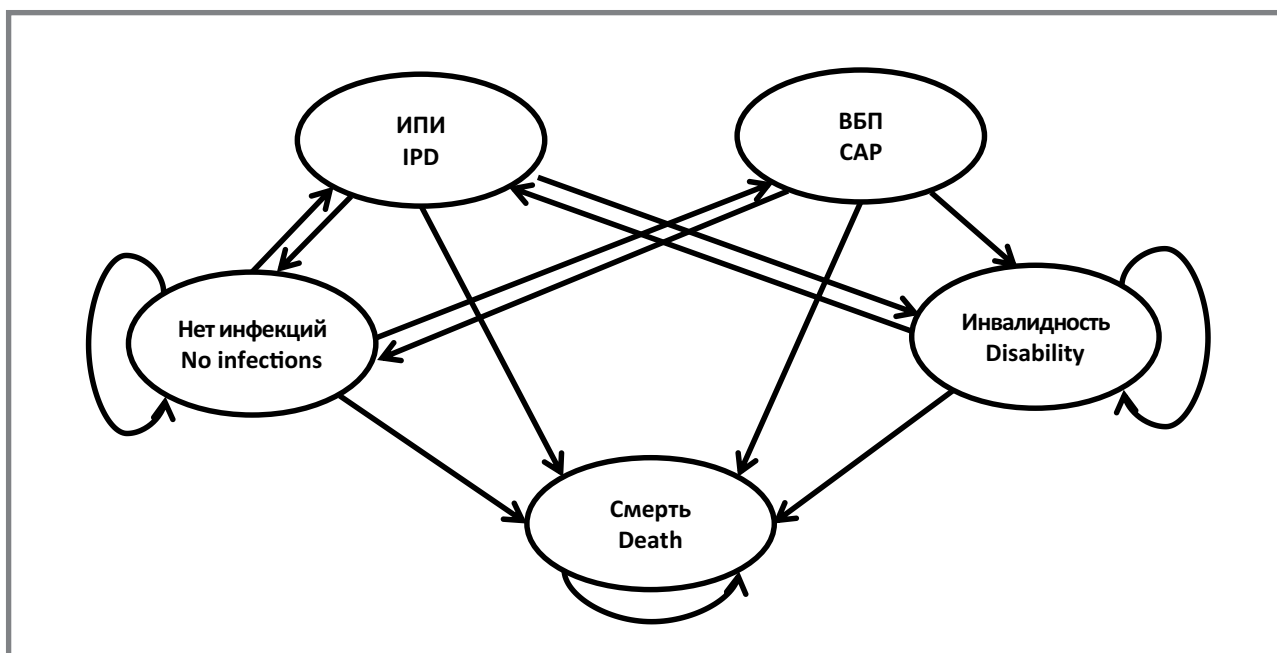
В базовом варианте анализ проводили для режима вакцинации, предполагающего введение 1 дозы ПКВ13 и 1 дозы ППВ23 через 8 недель с ревакцинацией ППВ23 через 5 лет [3–5]. Заболеваемость пневмококковыми инфекциями рассчитывалась с учетом общего показателя заболеваемости в российской популяции граждан старше 18 лет [6] и численности различных возрастных групп, а также соотношения заболеваемости в различных возрастных группах, выявленного в зарубежных исследованиях [3]. При этом учитывали, что доля пневмококковой пневмонии у взрослых в РФ составляет 76% от общего количества случаев заболевания внебольничной пневмонией. При расчете исходили из допущения, что у 65-летних граждан доля лиц с высоким риском пневмококковых инфекций составляет 16,1% [3]. В целом расчетная заболеваемость пневмококковой пневмонией в данной группе – 3573 на 100 тыс. человек. Летальность при пневмококковых инфекциях в базовом варианте рассчитывалась на основе данных официальной статистики по РФ [6]. При этом учитывали различия летальности в разных возрастных группах у пациентов с разным уровнем риска, выявленные в зарубежных эпидемиологических исследованиях [3]. Расчетная летальность при внебольничной пневмонии пневмококковой этиологии, потребовавшей госпитализации, у 65-летних пациентов из группы высокого риска составила 12%. Предполагали, что в данной группе госпитализируются 50% пациентов с внебольничной пневмонией. При моделировании, в соответствии с показателями заболеваемости в США,

**Таблица 1. Эффективность ПКВ13 у 65-летних граждан с высоким риском пневмококковой инфекции в отношении ИПИ и внебольничной пневмонии, обусловленных вакцинными серотипами пневмококка (первый год после вакцинации), % [3]**

**Table 1. The effectiveness of PCV13 in 65-year-old people with a high risk of pneumococcal infection in relation to IPD and community-acquired pneumonia due to vaccine serotypes of pneumococcus (the first year after vaccination), % [3]**

Параметры Options	Высокий риск High risk
ИПИ IPD	48,0
Внебольничная пневмония Community-acquired pneumonia	6,2

**Рисунок 1. Модель заболеваемости пневмококковыми инфекциями у взрослых**  
**Figure 1. Adult pneumococcal infections incidence model**



Примечание: ИПИ – инвазивные пневмококковые инфекции; ВБП – внебольничная пневмония.  
 Note: IPD – invasive pneumococcal disease; CAP – community acquired pneumonia.

было сделано допущение, что заболеваемость инвазивными пневмококковыми инфекциями (ИПИ) у взрослых в РФ – 10% от заболеваемости внебольничными пневмониями пневмококковой этиологии. Летальность при ИПИ составила при моделировании в группе высокого риска 20,9% [3].

Эффективность ПКВ13 у 65-летних граждан с высоким риском пневмококковых инфекций в отношении ИПИ и внебольничной пневмонии, обусловленных вакцинными серотипами пневмококка, представлена в таблице 1.

Эффективность ППВ23 у лиц из группы высокого риска в отношении ИПИ составила при расчете 16,1% [3]. При моделировании предполагали, что ППВ23 у лиц из группы высокого риска не увеличивает эффективность вакцинации в отношении заболеваемости внебольничной пневмонией [3]. В соответствии с данными российского эпидемиологического исследования, охват серотипов пневмококков ПКВ13 при внебольничной пневмонии у взрослых, потребовавшей госпитализации, составил 86,1% [7]. Увеличение охвата за счет вакцинации ППВ23 (серотип 10А)

в базовом варианте было принято равным 3,4% [7]. В связи с отсутствием соответствующих российских эпидемиологических данных, предполагали такой же охват серотипов при ИПИ и внебольничной пневмонии, не потребовавшей госпитализации.

Качество жизни при моделировании соответствовало результатам зарубежных исследований [3]. В базовом варианте предполагали, что длительность эффекта ПКВ13 – 15 лет, причем первые 5 лет эффективность не меняется, затем в течение 5 лет она снижается на 5% в год, после чего эффект снижается в течение 5 лет на 10% в год [8]. Длительность эффекта ППВ23 была принята равной при моделировании 10 годам, причем предполагалось линейное снижение эффекта на протяжении этого периода [3].

Анализ проводили с позиции системы здравоохранения, т.е. учитывали только прямые медицинские затраты. Временной горизонт исследования, т.е. время, в течение которого организаторы здравоохранения готовы ожидать возвращения инвестированных средств, – 5 и 15 лет.

**Таблица 2.**

**Table 2. The number of prevented cases of IPD/CAP, per 100 ths people vaccinated**

Параметры Options	Горизонт – 5 лет Horizon – 5 years	Горизонт – 15 лет Horizon – 15 years
Количество летальных исходов пневмококковых инфекций на 100 тыс. чел. The number of deaths of pneumococcal infections per 100 ths people vaccinated	195	397
Количество ИПИ на 100 тыс. чел. Number of cases of IPD per 100 ths people vaccinated	684	1407
Количество случаев пневмонии на 100 тыс. чел. Number of cases of pneumonia per 100 ths people vaccinated	867	1717

Примечание: ИПИ – инвазивные пневмококковые инфекции; ВБП – внебольничная пневмония.  
Note: IPD – invasive pneumococcal diseases; CAP – community-acquired pneumonia

Схематично модель представлена на рисунке 1.

Затраты на терапию пневмококковых инфекций рассчитывались на основе тарифов ОМС по Санкт-Петербургу на 2019 г. Затраты на вакцинацию определяли по цене аукциона МЗ РФ по закупке ПКВ13 (1199 руб./дозу) и средневзвешенной цене аукционов по закупке ППВ23 за 2019 г. (1639 руб./дозу). При проведении анализа предполагали осуществление вакцинации в ходе планового визита к врачу, вследствие чего затраты на осмотр и проведение вакцинации не учитывались. При проведении анализа эффективности затрат затраты и продолжительность жизни дисконтировали на 3,5% в год. Анализ влияния на бюджет проводили без дисконтирования.

### Результаты и обсуждение

Количество предотвращенных случаев ИПИ, внебольничной пневмонии и летальных исходов

пневмококковых инфекций в расчете на 100 тыс. вакцинированных представлено в таблице 2.

Результаты оценки эффективности затрат на вакцинацию с горизонтом 15 и 5 лет представлены в таблицах 3 и 4 соответственно.

В соответствии с рекомендациями ВОЗ, медицинское вмешательство может рассматриваться как экономически приемлемое, если затраты на 1 дополнительный год качественной жизни (quality-adjusted life year – QALY) не превышают утроенной величины валового внутреннего продукта (ВВП) на душу населения, и как экономически высоко эффективное, если эти затраты не превышают величины ВВП на душу населения. В РФ, по данным Росстата за 2018 г., величина ВВП на душу населения составила около 708 тыс. рублей. Таким образом, по данным таблиц 3 и 4 видно, что и при временном горизонте исследования, равном 15 годам, и при его снижении до 5 лет вакцинация

**Таблица 3.**

**Table 3. Cost-effectiveness of vaccination of 65 year old people with PKV13 (horizon – 15 years)**

Параметры Options	Без вакцинации Without vaccination	Вакцинация Vaccination	Различие Difference
Продолжительность жизни, лет (дисконтирование – 0%) Life expectancy, years (discounting – 0%)	11,393	11,423	0,030
Продолжительность жизни, лет (дисконтирование – 3,5%/год) Life expectancy, years (discounting – 3.5%/year)	9,157	9,180	0,023
Продолжительность жизни с учетом качества, QALY (дисконтирование – 3,5% в год) Quality-adjusted life expectancy, QALY (discounting – 3.5%/year)	5,3599	5,3746	0,0147
Прямые медицинские затраты на терапию пневмококковых инфекций, руб. (дисконтирование – 3,5%/год) Direct medical costs for the treatment of pneumococcal infections, rub. (discounting – 3.5%/year)	8927	7033	-1894
Затраты на вакцинацию, руб. (дисконтирование – 3,5%) Vaccination costs, rub. (discounting – 3.5%/year)	0	4266	4266
Дополнительные затраты, руб. (дисконтирование – 3,5%/год) Incremental costs, rub. (discounting – 3.5%/year)			2372
Затраты/эффективность, тыс. руб./QALY Cost-effectiveness, ths rubles/QALY			161,4
Кол-во летальных исходов на 100 тыс. чел. The number of deaths per 100 ths people vaccinated	3229	2832	-397
Затраты на 1 предотвращенный летальный исход, тыс. руб. Cost per death averted, ths rubles			597,5

**Таблица 4. Эффективность затрат на вакцинацию 65-летних граждан ПКВ13 (горизонт – 5 лет)**  
**Table 4. Cost-effectiveness of vaccination of 65 year old people with PKV13 (horizon – 5 years)**

Параметры Options	Без вакцинации Without vaccination	Вакцинация Vaccination	Различие Difference
Продолжительность жизни, лет (дисконтирование – 0%) Life expectancy, years (discounting – 0%)	4,625	4,630	0,005
Продолжительность жизни, лет (дисконтирование – 3,5%/год) Life expectancy, years (discounting – 3.5%/year)	4,260	4,265	0,005
Продолжительность жизни с учетом качества, QALY (дисконтирование – 3,5% в год) Quality-adjusted life expectancy, QALY (discounting – 3.5%/year)	2,4496	2,4528	0,0032
Прямые медицинские затраты на терапию пневмококковых инфекций, руб. (дисконтирование – 3,5%/год) Direct medical costs for the treatment of pneumococcal infections, rub. (discounting – 3.5%/year)	4087	3079	-1008
Затраты на вакцинацию, руб. (дисконтирование -3,5%) Vaccination costs, rub. (discounting -3.5%/year)	0	2838	2838
Дополнительные затраты, руб. (дисконтирование – 3,5%/год) Incremental costs, rub. (discounting – 3.5%/year)			1830
Затраты/эффективность, тыс. руб./QALY Cost-effectiveness, ths rubles / QALY			571,9
Кол-во летальных исходов на 100 тыс. чел. The number of deaths per 100 ths people vaccinated	1320	1125	-195
Затраты на 1 предотвращенный летальный исход, тыс. руб. Cost per death averted, ths rubles			938,5

против пневмококковой инфекции может рассматриваться в качестве экономически высоко эффективного вмешательства, поскольку затраты в расчете на 1 дополнительный год жизни с учетом качества составят 161,4 и 571,9 тыс. рублей соответственно.

Дополнительные затраты в расчете на предотвращенный летальный исход пневмококковой инфекции при горизонте 15 лет составят 597,5 тыс. рублей, а при горизонте 5 лет – 938,5 тыс. рублей. Результаты оценки влияния вакцинации против

пневмококковой инфекции на бюджет системы здравоохранения представлены в таблице 5.

По данным таблицы 5, видно, что затраты на вакцинацию когорты, включающей 10 тыс. граждан, составят 44,77 млн руб., при этом за 5 лет в бюджет системы здравоохранения вернутся 37,6% средств, за 15 лет – 49,3%.

В целом программа вакцинации против пневмококковой инфекции не только является экономически эффективной, но и имеет социальную

**Таблица 5. Влияние на бюджет вакцинации 65-летних граждан из группы высокого риска (в расчете на 10 тыс. вакцинируемых)**

**Table 5. The impact on the budget of the health care system of vaccination of 65-year-old people from the high-risk group (per 10 ths vaccinated people)**

Параметры Options	Горизонт Horizon	
	5 лет 5 years	15 лет 15 years
Кол-во вакцинируемых, тыс. чел. The number of vaccinated, ths	10	
Затраты на вакцину ПКВ13, млн руб. PCV13 vaccine costs, mln rub.	11,99	
Затраты на вакцину ППВ23, млн руб. PPV23 vaccine costs, mln rub.	16,39	32,78
Общие затраты на программу вакцинации, млн руб. Total costs of the vaccination program, mln rub.	28,38	44,77
Снижение затрат на лечение пневмококковых инфекций, млн руб. Reducing the cost of treating pneumococcal infections, mln rub.	10,68	22,05
Дополнительные затраты на вакцинацию, млн руб. Incremental costs for vaccination, mln rub.	17,70	22,72

направленность, поскольку оказывает положительное влияние на качество и продолжительность жизни лиц из группы высокого риска.

Проведенное исследование характеризуется рядом ограничений, основным из которых является использование при моделировании ряда зарубежных эпидемиологических данных в связи с отсутствием соответствующих российских исследований. Использованы также зарубежные данные по эффективности пневмококковых вакцин у взрослых и длительности сохранения эффекта. При этом использованный подход достаточно консервативен, поскольку опубликованные данные по эффективности ПКВ13 в данной группе варьируют в достаточно широких пределах. Так, например, в одном из исследований, проведенных в США, эффективность ПКВ13 в отношении заболеваемости внебольничной пневмонией у пациентов с нарушениями иммунитета была принята равной 35% [9], тогда как в представленном выше исследовании она составила 6,2%. Это подчеркивает необходимость оценки клинической эффективности вакцинации ПКВ13 пациентов с нарушениями иммунитета в российской

популяции. Кроме того, российское эпидемиологическое исследование, касающееся оценки серотипового пейзажа у взрослых при внебольничной пневмонии [8], использованное при построении модели, отражает структуру распределения серотипов пневмококка у пациентов с внебольничной пневмонией, потребовавшей госпитализации, но при моделировании результаты данного исследования были экстраполированы на ИПИ и случаи внебольничной пневмонии, не потребовавшей госпитализации. При расчете затрат на терапию пневмококковых инфекций использовались тарифы ОМС по Санкт-Петербургу, в связи с чем фармакоэкономические показатели в других регионах могут несколько отличаться от представленных выше.

### Заключение

Вакцинация граждан РФ из группы высокого риска против пневмококковой инфекции может рассматриваться в качестве социально и экономически высоко эффективного вмешательства, обеспечивающего существенное снижение заболеваемости и обусловленной ею летальности.

### Литература

1. Ubukata K., Takata M., Morozumi M., et al. Effects of Pneumococcal Conjugate Vaccine on Genotypic Penicillin Resistance and Serotype Changes, Japan, 2010–2017. // *Emerging Infectious Diseases* 2018; 24 (11). [www.cdc.gov/eid](http://www.cdc.gov/eid)
2. Вакцинопрофилактика пневмококковых инфекций у взрослых. Резолюция совета экспертов (Москва, 16 декабря 2017 г.). // *КМАХ*. - 2018. - Т. 20. - №1. - С. 5-8.
3. Chen, J. Cost-Effectiveness of Pneumococcal Vaccines for Adults in the United States [Text] / J. Chen, M. O'Brien, H. Yang, J. Grabenstein, E. Dasbach. // *Adv. Ther.* - 2014. - 31. - P. 392–409.
4. CDC. Pneumococcal Vaccine Recommendations [Электронный ресурс]. <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/pneumo/hcp/recommendations.html>
5. Esposito, S. Recommended immunization schedules for adults: Clinical practice guidelines by the Escmid Vaccine Study Group (EVASG), European Geriatric Medicine Society (EUGMS) and the World Association for Infectious Diseases and Immunological Disorders (WAIID) [Text] / S. Esposito, P. Bonanni, S. Maggi, et al. // *Human vaccines & immunotherapeutics*. - 2016. - Vol. 12. - №7. - P. 1777–1794. <http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2016.1150396>
6. Федеральный центр гигиены и эпидемиологии. - Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях. - Форма 2.
7. Лобзин, Ю.В. Серотипы *Streptococcus pneumoniae*, вызывающих ведущие нозологические формы пневмококковых инфекций [Текст] / Ю.В. Лобзин, С.А. Сидоренко, С.М. Харит и др. // *Журнал инфектологии*. - 2013. - Т.5. - №4. - С. 36-42.
8. Mangen, M.-J. Cost-effectiveness of adult pneumococcal conjugate vaccination in the Netherlands [Text] / M.-J. Mangen, M. Rozenbaum, S. Huijts, et al. // *Eur. Respir. J.* - 2015. - 46. - P. 1407–1416.
9. Smith K., Cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination in immunocompromised adults [Text] / Smith K., Nowalk P., Raymund M., Zimmerman R. // *Vaccine*. - 2013. - 31(37). - P. 3950–3956. doi:10.1016/j.vaccine.2013.06.037.

### References

1. Ubukata K., Takata M., Morozumi M., et al. Effects of Pneumococcal Conjugate Vaccine on Genotypic Penicillin Resistance and Serotype Changes, Japan, 2010–2017. *Emerging Infectious Diseases* 2018; 24 (11). [www.cdc.gov/eid](http://www.cdc.gov/eid)
2. Вакцинопрофилактика пневмококковых инфекций у взрослых. Резолюция совета экспертов (Москва, 16 декабря 2017 г.). // *КМАХ*. - 2018. - Т. 20. - №1. - С. 5-8.
3. Chen, J. Cost-Effectiveness of Pneumococcal Vaccines for Adults in the United States [Text] / J. Chen, M. O'Brien, H. Yang, J. Grabenstein, E. Dasbach. *Adv. Ther.* - 2014. - 31. - P. 392–409.
4. CDC. Pneumococcal Vaccine Recommendations [Elektronnyy resurs]. <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/pneumo/hcp/recommendations.html>
5. Esposito, S. Recommended immunization schedules for adults: Clinical practice guidelines by the Escmid Vaccine Study Group (EVASG), European Geriatric Medicine Society (EUGMS) and the World Association for Infectious Diseases and Immunological Disorders (WAIID) [Text] / S. Esposito, P. Bonanni, S. Maggi, et al. *Human vaccines & immunotherapeutics*. - 2016. - Vol. 12. - №7. - P. 1777–1794. <http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2016.1150396>
6. Федеральный центр гигиены и эпидемиологии. - Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях. - Форма 2.
7. Lobzin, YU.V. Serotypy *Streptococcus pneumoniae*, вызывающих ведущие нозологические формы пневмококковых инфекций [Текст] / YU.V. Lobzin, S.A. Sidorenko, S.M. Harit i dr. *Zhurnal infekologii*. - 2013. - Т.5. - №4. - С. 36-42.
8. Mangen, M.-J. Cost-effectiveness of adult pneumococcal conjugate vaccination in the Netherlands [Text] / M.-J. Mangen, M. Rozenbaum, S. Huijts, et al. *Eur. Respir. J.* - 2015. - 46. - P. 1407–1416.
9. Smith K., Cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination in immunocompromised adults [Text]. Smith K., Nowalk P., Raymund M., Zimmerman R. *Vaccine*. - 2013. - 31(37). - P. 3950–3956. doi:10.1016/j.vaccine.2013.06.037.

### Об авторах

- **Алла Всеволодовна Рудакова** – д. фарм. н., профессор, с. н. с. отдела организации медицинской помощи Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, профессор кафедры управления и экономики фармации Санкт-Петербургского химико-фармацевтического университета, 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9. +7 (921) 908-73-49, [rudakova\\_a@mail.ru](mailto:rudakova_a@mail.ru).
- **Михайловна Харит Сусанна** – д. м. н., профессор, руководитель отдела профилактики инфекционных заболеваний Детского научно-клинического центра инфекционных болезней. +7 812 234-57-59, [kharit-s@mail.ru](mailto:kharit-s@mail.ru).
- **Юрий Владимирович Лобзин** – академик РАН, д. м. н., профессор, директор Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, заведующий кафедрой инфекционных болезней СЗГМУ имени И. И. Мечникова, Главный внештатный специалист по инфекционным болезням у детей Минздрава России. +7 812 234-60-04, [niidi@niidi.ru](mailto:niidi@niidi.ru).

Поступила: 23.07.2019. Принята к печати: 5.11. 2019.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

### About the Authors

- **Alla V. Rudakova** – Dr. Sci. (Pharm.), professor, senior researcher of Department of the organization of medical care in the Children's Research and Clinical Center for Infectious Diseases, professor of Department of Management and Economics of Pharmacy, St. Petersburg Chemical and Pharmaceutical University, str. Professora Popova, 9, St. Petersburg, Russia, 197022. +7 (921) 908-73-49, [rudakova\\_a@mail.ru](mailto:rudakova_a@mail.ru).
- **Susanna M. Harit** – Dr. Sci. (Med.), professor, head of the department for the prevention of infectious diseases of the Children's Scientific and Clinical Center for Infectious Diseases. +7 812 234-57-59, [kharit-s@mail.ru](mailto:kharit-s@mail.ru).
- **Yuri V. Lobzin**, Director of the Children's Scientific-Clinical Center for Infectious Diseases of the FMBA, Head of the Department of Infectious Diseases, North-Western Medical University named after I. I. Mechnikov, Chief Freelance Specialist in Infectious Diseases in Children of the Ministry of Health of the Russian Federation, Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, MD, Ph.D. . +7 812 234-60-04, e-mail: [niidi@niidi.ru](mailto:niidi@niidi.ru).

Received: 23.07.2019. Accepted: 5.11. 2019.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-6-45-52>

## Новая отечественная трехвалентная вакцина против гепатита В «Бубо®-Унигеп»: результаты первой фазы клинических исследований и перспективы дальнейшего изучения с целью регистрации в России

Р. Й. Максвитис\*<sup>1</sup>, Р. В. Иванов<sup>1</sup>, А. В. Амелин<sup>1</sup>, А. В. Гончарова<sup>1</sup>,  
А. С. Андреева<sup>2</sup>, И. А. Гринёв<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ООО «ЭР ЭНД ДИ ФАРМА», Москва

<sup>2</sup>ООО «УРОМЕД», Москва

### Резюме

**Актуальность.** Отсутствие зарегистрированной вакцины, активной в отношении escape-мутанта G145R определяет необходимость разработки препарата для вакцинопрофилактики инфекционного гепатита, вызванного вирусом гепатита В.

**Целью** исследования являлась оценка безопасности и реактогенности вакцины гепатита В рекомбинантной дрожжевой Бубо®-Унигеп у здоровых добровольцев. **Материалы и методы.** Для подтверждения безопасности новой трехвалентной вакцины Бубо®-Унигеп было проведено открытое, одноцентровое, нерандомизированное клиническое исследование с участием здоровых добровольцев мужского пола на клинической базе ООО «Уромед» (г. Смоленск) по протоколу, разработанному контрактной исследовательской организацией «ЭР ЭНД ДИ ФАРМА». **Результаты и обсуждения.** Оценка безопасности и реактогенности проводилась на протяжении всего периода исследования. При оценке безопасности было зарегистрировано одно нежелательное явление, не связанное с применением вакцины Бубо®-Унигеп. Серьезных нежелательных явлений не зарегистрировано. Локальные реакции в месте инъекции отсутствовали на всем протяжении периода наблюдения. **Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют о высокой безопасности и ареактогенности изучаемой вакцины Бубо®-Унигеп.

**Ключевые слова:** гепатит В, escape-мутант, серотип, вакцинопрофилактика, цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома, серотип ау, ad

Конфликт интересов не заявлен.

**Для цитирования:** Максвитис Р. Й., Иванов Р. В., Амелин А. В. и др. Новая отечественная трехвалентная вакцина против гепатита В «Бубо®-Унигеп»: результаты первой фазы клинических исследований и перспективы дальнейшего изучения с целью регистрации в России. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2019; 18 (6): 45–52. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-6-45-52>.

### New Russian Trivalent Hepatitis B vaccine (Bubo®-Unigep): Phase I Clinical Study Results and Perspectives of Further Investigations Aiming Registration in Russia

RYo Maksvitis\*\*<sup>1</sup>, RV Ivanov<sup>1</sup>, AV Amelin<sup>1</sup>, AV Goncharova<sup>1</sup>, AS Andreeva<sup>2</sup>, IA Grinyov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>«R&DPharma», Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup>«UROMED», Moscow, Russian Federation

#### Abstract

**Relevance.** The absence of a registered vaccine against G145R escape mutant determines the need to develop a drug for the prophylaxis of infectious hepatitis caused by the hepatitis B virus.

The **aim** of the study was to evaluate the safety and reactogenicity of a new hepatitis B recombinant Bubo®-Unigep yeast vaccine in healthy volunteers. **Materials & Methods.** To confirm the safety of the new trivalent Bubo®-Unigep vaccine, an open, single-center, nonrandomized clinical trial was conducted in healthy male volunteers at the clinical base of «Uromed» (Smolensk) according to the protocol developed by the contract research organization R&D Pharma. **Results and discussions.** Safety and reactogenicity assessment was carried out throughout the study period. In the safety assessment, one adverse event was reported that was not related to the use of Bubo®-Unigep vaccine. No serious adverse events have been reported. There were no local reactions at the injection site throughout the observation period. The results indicate a high safety and areactogenicity of Bubo®-Unigep vaccine.

**Conclusions:** The confirmed safety and areactogenicity of a new Bubo®-Unigep vaccine in a phase I clinical trial allows to proceed

\* Для переписки: Максвитис Роман Йонович, директор по исследованиям ООО «ЭР ЭНД ДИ ФАРМА», 115088, Россия, Москва, ул. Угрешская д. 2, стр. 57, офис 412. +7 926 526 96 68, [roman\\_maksvitis@crpharma.ru](mailto:roman_maksvitis@crpharma.ru). © Максвитис Р. Й. и др.

\*\* For correspondence: Maksvitis RY, medical research director of «R&DPharma», st. Ugreshskaya 2, building 57, office 412, Moscow, Russian Federation 115088. +7 926 526 96 68, [roman\\_maksvitis@crpharma.ru](mailto:roman_maksvitis@crpharma.ru). © Maksvitis RY et al.

to the next stage and to conduct a registration study in which immunogenicity, safety and reactogenicity will be studied during the full course of vaccination. The introduction of such a vaccine on the market will contribute to a more effective vaccination against those serotypes of the hepatitis B virus that are endemic and prevail in the Russian Federation. Due to the created complete immunity, the infection threshold rises and the number of cases of hepatitis B among the already vaccinated population decreases.

**Key words:** hepatitis B, escape-mutant, serotype, vaccine prophylaxis, liver cirrhosis, hepatocellular carcinoma, serotype ay, ad  
No conflict of interest to declare.

**For citation:** Maksvitis RY, Ivanov RV, Amelin AV et al. New Russian Trivalent Hepatitis B vaccine (Bubo®-Unigep): Phase I Clinical Study Results and Perspectives of Further Investigations Aiming Registration in Russia. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019; 18 (6): 45–52 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-6-45-52>.

## Введение

Гепатит В (ГВ) одна из наиболее распространенных вирусных инфекций и одна из причин смертности в мире. Среди 2 млрд лиц, инфицированных вирусом ГВ (ВГВ), 350 млн человек (5% населения мира) являются хроническими носителями ВГВ. По данным ВОЗ 2017 г., число новых случаев инфицирования составило 1,1 млн человек [1].

В особо эндемичных районах ВГВ передается либо от матери ребенку при родах (перинатальная передача), либо в результате горизонтальной передачи (контакта с зараженной кровью). У детей, инфицированных до 5-ти лет, очень часто (в 95% случаев) развивается хронический гепатит. Заражение в зрелом возрасте приводит к развитию хронического гепатита менее чем в 5% случаев [1]. Хронический гепатит может протекать в тяжелой форме в перспективе переходя в цирроз и гепатоцеллюлярную карциному.

На протяжении 30 лет вакцина против гепатита В – это первая вакцина, которая вводится новорожденным в первые 24 часа жизни [2]. Тем не менее, заболеваемость гепатитом В в мире сохраняется, что указывает на адаптационную способность ВГВ.

В нескольких независимых исследованиях генетической гетерогенности вируса гепатита В на территории России была выявлена циркуляция трех его генотипов (А, С и D) с доминированием во всех регионах генотипа D серотипа ay [3–5]. Соответственно вакцинацию в России необходимо проводить против эндемичного вируса, т. е. против вируса гепатита В серотипа ay.

В исследованиях [3] серотипов HBsAg в вакцинах, находящихся в обращении на российском рынке, выявлено, что на данный момент только компания ЗАО «НПК «КОМБИОТЕХ»» поставляет на российский рынок вакцину против гепатита В серотипа ay (вакцина гепатита В рекомбинантная дрожжевая, регистрационный номер Р № 000738/01 от 19.11.2007 г.), превалирующего на территории России.

Основным механизмом адаптации вируса к иммунному ответу является появление мутантных форм. Наиболее распространена мутация G145R, о которой стало известно более 25 лет

назад [6], но актуальность этой проблемы сохраняется и в наше время. Этот мутант стабилен и может долгое время сохранять способность к репликации, т. е. замещать аминокислотный остаток глицина в положении 145 на аргинин.

Варианты ВГВ, в отношении которых вакцинация оказалась неэффективной, получили название мутантов «вакцинного ускользания», или «escape-мутантов». Практически все они имеют замены в α-детерминанте HBsAg. Прорыв инфекции у вакцинированных лиц, ассоциированный с точечной заменой глицина на аргинин (sG145R), приводит к постоянной виремии и антигенемии, несмотря на серопротективный уровень антител [7].

В наше время проблема мутантов ВГВ стала еще более актуальной, так как массовая вакцинация и широкое применение иммуносупрессивной химиотерапии способствовали значительному увеличению их распространенности. Данные, представленные в литературе, указывают на возрастающее накопление HBsAg-мутантов у вакцинированных лиц. Вариант вируса с заменой G145R является наиболее распространенным и значимым. Он был обнаружен при исследованиях во многих странах, в том числе и в России [8–10].

Проведенная предварительная селекция рекомбинантных HBsAg, содержащих мутацию G145R, по антигенным и иммуногенным свойствам близких нативному аналогу, дала основание для создания специфического компонента вакцины против гепатита В с эскейп-мутацией G145R в HBsAg [11].

В настоящее время не зарегистрировано ни одной вакцины, активной в отношении указанной мутации. Для решения данной проблемы в ЗАО «НПК «КОМБИОТЕХ»» был получен и исследован экспериментально рекомбинантный антиген escape-мутанта G145R [11], что позволяет создать и зарегистрировать собственную профилактическую вакцину.

На сегодняшний день завершена I фаза клинического исследования новой трехвалентной вакцины гепатита В рекомбинантной дрожжевой – Бубо®-Унигеп, разработанной на основе существующей на рынке рекомбинантной вакцины производства ЗАО «НПК «КОМБИОТЕХ»» (Патент РФ № 2238105, регистрационный номер Р №000738/01 от 19.11.2007 г.)

и которая содержит протективные антигены, обеспечивающие защиту от «диких» форм вируса гепатита В субтипов ау и ад. Вакцина Бубо®-Унигеп в дополнение к указанным антигенным детерминантам содержит детерминанту серотипа ау с мутацией G145R в количестве 10 мкг на 1 мл суспензии.

### Материалы и методы

Для подтверждения безопасности новой трехвалентной вакцины Бубо®-Унигеп было проведено клиническое исследование по протоколу RDPH\_17\_09 «Открытое, одноцентровое, нерандомизированное клиническое исследование безопасности и реактогенности трехвалентной вакцины гепатита В рекомбинантной дрожжевой Бубо®-Унигеп у здоровых добровольцев после однократной внутримышечной инъекции».

Данное исследование проводилось на основании разрешения, выданного Минздравом России (№ 243 от 25.05.2018 г.). Организатором исследования являлась российская контрактная исследовательская организация (КИО) «ЭР ЭНД ДИ ФАРМА», клиническая база общество с ограниченной ответственностью «Уромед» (г. Смоленск) [12].

### Критерии включения в исследование:

1. Взрослые мужчины и женщины, в возрасте от 18 до 45 лет включительно на момент первой вакцинации
2. Отсутствие тяжелой соматической патологии по данным анамнеза и стандартного клинического обследования, проведенного перед включением в исследование
3. Серонегативные по HBs антигену, анти-HBs и анти-HBs антителам
4. Для женщин участие возможно, если:
  - репродуктивная функция отсутствует
  - либо, при сохранной репродуктивной функции дано согласие на весь срок исследования воздерживаться от половых контактов или использовать адекватные меры контрацепции
  - тест на беременность отрицательный.
5. Подписанное информированное согласие на участие в исследовании

### Критериями невключения в исследование являлись:

1. Применение любых исследуемых или незарегистрированных лекарственных препаратов или вакцин в течение 30 дней до введения первой дозы изучаемой вакцины или запланированное применение во время проведения исследования
2. Длительное применение (более 14 дней) иммуносупрессоров или других иммуномодулирующих препаратов в течение последних 6 месяцев до введения первой дозы изучаемой вакцины. В случае применения кортикостероидов их доза в пересчете на преднизолон не должна

3. Назначение иммуноглобулинов и/или любых продуктов из крови в течение последних 3 месяцев до введения первой дозы изучаемой вакцины или запланированное применение во время проведения исследования
4. Запланированное назначение / назначение вакцин, не предусмотренных настоящим протоколом в течение 30 дней до введения первой дозы изучаемой вакцины
5. Вакцинация против гепатита В ранее
6. Гепатит В в анамнезе
7. Известные данные об экспозиции к гепатиту В в течение 30 дней до введения первой дозы изучаемой вакцины
8. Любые подтвержденные данные или подозрение о наличии иммуносупрессивных или иммунодефицитных состояний, включая ВИЧ-инфекцию
9. Аллергические заболевания или реакции к любому из компонентов изучаемых вакцин в анамнезе, и которые могут обостриться на введение препарата, в том числе аллергические реакции на пекарские дрожжи
10. Острые инфекционные или неинфекционные заболевания, обострение хронических заболеваний на момент скрининга или в течение 4-х недель, предшествующих скринингу. Острым считается заболевание с умеренными или выраженными проявлениями и протекающее с или без температурной реакции (не > 37,0 °C)
11. Острые или хронические клинически выраженные нарушения дыхательной, сердечно-сосудистой системы, функции печени и почек по данным анамнеза или физикального обследования, или лабораторных тестов
12. Беременность и кормление грудью
13. Запланированная беременность во время участия в исследовании у женщин
14. Прием более 10-ти единиц алкоголя в неделю (1 единица алкоголя эквивалентна 500 мл пива, 200 мл вина или 50 мл крепких спиртных напитков) или анамнестические сведения об алкоголизме, наркомании, злоупотреблении лекарственными средствами
15. Курение более 10 сигарет в день

### Этапы исследования

1. Скрининг: длительность до 14 дней до Дня 1 (скрининг начинался после подписания информированного согласия).
2. Госпитализация и введение препарата: День 1.
3. Период наблюдения I (в стационаре):  $120 \pm 2$  ч (5 суток) после инъекции (День 1 – День 6).
4. Период наблюдения II (амбулаторно): в последующие 9 дней (День 7 – День 15).
5. Окончание исследования (ОИ) – после выполнения всех процедур через 14 дней после



**Таблица 1. Обобщенные демографические характеристики добровольцев**  
**Table 1. Generalized demographic characteristics of volunteers**

Статистики Statistics	Возраст, лет Age, years	Рост, см Height, cm	Масса тела, кг Weight, kg	ИМТ, кг/м <sup>2</sup> BMI, kg/m <sup>2</sup>
N	20	20	20	20
Mean	29,6	178,0	74,2	23,4
Median	27,0	176,5	69,4	22,8
SD	7,6	7,0	12,2	3,2
Min	18,0	169,0	59,9	18,7
Max	43,0	193,0	98,6	28,7

Примечание: N – число наблюдений. Mean – среднее арифметическое. Median – медиана. SD – стандартное отклонение. Min – минимальное значение. Max – максимальное значение  
 Note: N – number of observations. Mean – arithmetic mean. Median – median. SD – standard deviation. Min – minimum value. Max – maximum value.

инъекции вакцины (окончание Периода наблюдения II, выполнялось в День 15).

Исследуемый препарат Бубо®-Унигеп, суспензия для внутримышечного введения, 1 мл, содержащая 30 мкг рекомбинантного HBsAg, вводился однократно в дельтовидную мышцу плеча.

Всем участникам в ходе исследования проводились стандартные лабораторные обследования (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, определение концентрации общего IgE), регулярный физикальный осмотр с измерением основных функциональных показателей (АД, ЧСС, температура тела, ЧД), оценка по шкале реактогенности, в которой в баллах учитывались: тяжесть местных реакций (боль, пальпаторная реакция, эритема, инфильтрат), тяжесть нарушений основных функциональных показателей (АД, ЧСС, температура тела, ЧД), тяжесть системных реакций (тошнота/рвота, головная боль, усталость, мышечные/суставные боли, зуд/сыпь).

Главной конечной точкой являлось количество зарегистрированных нежелательных явлений (НЯ), отнесенных к поствакцинальным реакциям, оцениваемых за 96 часов наблюдения после введения препарата. Дополнительно оценивалось количество НЯ, отнесенных к поствакцинальным реакциям, за первые 24 часа наблюдения после введения препарата, а также количество системных и местных поствакцинальных нежелательных реакций, соответствующих 1, 2, 3 и 4 категориям тяжести и другие нежелательные явления, не связанные с применением вакцины. Постоянное наблюдение проводилось в момент введения препарата, а также после введения вакцины в течение 5 дней госпитализации ( $120 \pm 2$  ч) на предмет возникновения НЯ. Все НЯ, произошедшие после приема изучаемого препарата при их возникновении у каждого отдельного добровольца, оценивались по тяжести, серьезности, причинно-следственной связи и действий с исследуемым препаратом.

Кодирование нежелательных явлений в исследовании проводилось с использованием

классификации МКБ-10. Информация по нежелательным явлениям, возникшим после назначения препарата, была обобщена в виде количества добровольцев с нежелательными явлениями и общего количества нежелательных явлений.

Статистическая обработка данных исследования проведена с использованием программного обеспечения SPSS 22.0. Deskриптивный статистический анализ проведен на данных, полученных от всех включенных в исследование добровольцев, которым был назначен исследуемый препарат. Формального статистического анализа на различия не проводилось, так как в исследовании не выдвигались никакие гипотезы для проверки.

### Результаты и обсуждение

В исследование было включено 20 добровольцев мужского пола в возрасте от 18 до 43 лет, средний возраст составил  $29,6 \pm 7,6$  лет; средний рост –  $178,0 \pm 7,0$  см (в диапазоне 169,0–193,0 см); средняя масса тела составила  $74,2 \pm 12,2$  кг (в диапазоне 59,9–98,6 кг); средний индекс массы тела (ИМТ) –  $23,4 \pm 3,2$  кг/м<sup>2</sup> в диапазоне 18,7–28,7 кг/м<sup>2</sup>. Обобщенные демографические данные представлены в таблице 1. По результатам клинико-лабораторных обследований все включенные в исследование субъекты были признаны здоровыми и соответствовали всем критериям включения/не включения. Все двадцать добровольцев, включенных в исследование и которым была выполнена однократная инъекция изучаемой вакцины Бубо®-Унигеп, завершили участие исследование с выполнением всех предусмотренных в протоколе процедур (табл. 2).

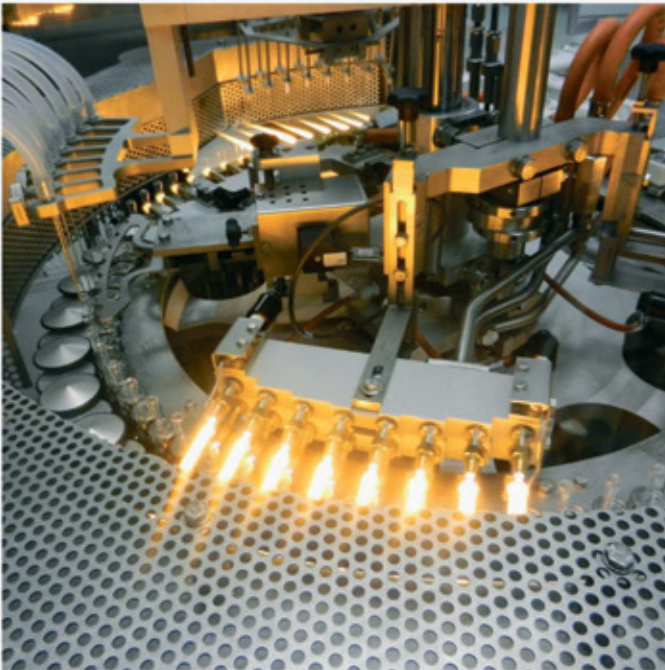
В проведенном исследовании было зарегистрировано одно нежелательное явление только у одного добровольца (5% от всех участников). НЯ было представлено болью в горле. Данное НЯ не было расценено исследователями как неожиданное, не имело причинно-следственную связь с исследуемым препаратом Бубо®-Унигеп и не требовало дальнейшего наблюдения. Тяжесть НЯ была расценена



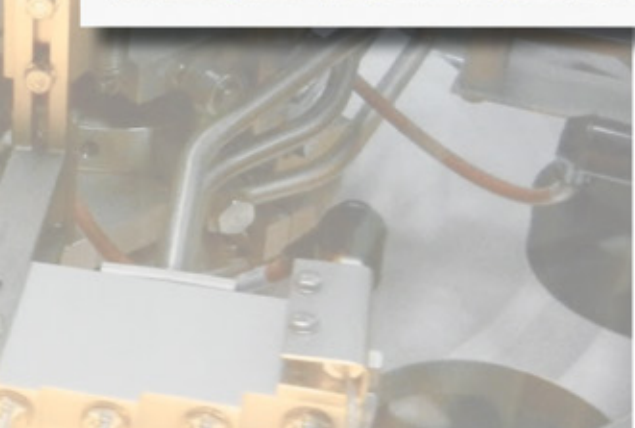
# КОМБИОТЕХ



<b>КОМБИОТЕХ</b> ЗАО научно-производственная компания	<b>КОМБИОТЕХ</b> ЗАО научно-производственная компания
<b>Вакцина гепатита В рекомбинантная дрожжевая</b> суспензия для внутримышечного введения 10 доз по 0,5 мл	<b>Бубо</b> Вакцина комбинированная гепатита вирусного, дифтерия-столбняк убитыми анатоксинами и адсорбированная жидкая суспензия для внутримышечного введения 10 доз по 0,5 мл
ИФА-Ag Антиген гепатита В (AgHBs) Вспомогательные вещества	Состав одной дозы (0,5 мл): ИФА-Ag Дифтерийный анатоксин Столбнячный анатоксин Алюминия гидроксид (АГ) Меркаптопурин (Меркаптол)
10 мкг 10 мкг 0,25 мг	10 мкг 1,1 Л 1,35 Л 0,41 мг 25 мкг
Средство для профилактики и лечения.	Средство



<b>КОМБИОТЕХ</b> ЗАО научно-производственная компания	<b>КОМБИОТЕХ</b> ЗАО научно-производственная компания
<b>Бубо-Кок</b> Вакцина против коклюша, дифтерии, столбняка и гепатита В адсорбированная жидкая суспензия для внутримышечного введения 10 доз по 0,5 мл	<b>Вакцина гепатита В рекомбинантная дрожжевая</b> суспензия для внутримышечного введения 10 доз по 0,5 мл
Состав одной дозы (0,5 мл): ИФА-Ag ИФА-Антитела к дифтерии ИФА-Антитела к столбняку ИФА-Антитела к коклюшу ИФА-Антитела к гепатиту В	ИФА-Ag Антиген гепатита В (AgHBs) Вспомогательные вещества
5 мкг 10 мкг 10 мкг 10 мкг 10 мкг	10 мкг 10 мкг 10 мкг 10 мкг 10 мкг
Средство для профилактики и лечения.	Средство



**Таблица 2. Диспозиция участников**  
**Table 2. Disposition of participants**

Категория Category	Всего Total
Скринировано, N Screened, N	21
Включено в исследование, N Enrolled, N	20
Назначен препарат, N (%) Dosed, N (%)	20 (100%)
Завершили участие, N (%) Completed participation, N (%)	20 (100%)
Выбыли досрочно, N (%) из них Early withdrawal, N (%) of them	0 (0%)
Исключены, N (%) Excluded, N (%)	0 (0%)
Исключены по причине безопасности, N (%) Excluded for safety reasons, N (%)	0 (0%)
Исключены по личной причине (медицинские показания), N (%) Excluded for personal reason (medical indications), N (%)	0 (0%)
Исключены по личной причине (без медицинских показаний), N (%) Excluded for personal reason (without medical indications), N (%)	0 (0%)

как легкая. Тяжелых нежелательных явлений не зафиксировано. Случаев серьезных нежелательных явлений и смертельных исходов не зарегистрировано. Ни один из добровольцев не был исключен исследователем по причинам, связанным с безопасностью или какими либо другими.

Оценка реактогенности вакцины Бубо®-Унигеп проводилась на всем протяжении исследования. При этом не было зарегистрировано ни одного симптома, являющегося мерой реактогенности. Отсутствовали как местные, так и общие проявления после однократной внутримышечной инъекции.

Проводили измерения гематологических (ОАК) и биохимических (БАК) показателей в ходе скрининга: исходно, в День 4 и День 15 после инъекции препарата Бубо®-Унигеп. Исходно у всех добровольцев все показатели находились в пределах границ нормального (референсного) диапазона. После однократного внутримышечного введения 1 мл вакцины Бубо®-Унигеп в динамике изменения в абсолютном выражении были крайне незначительны и отражали естественную биологическую изменчивость. Отклонений от референсных значений не наблюдалось.

Все основные показатели жизнедеятельности (АД, ЧСС, ЧД, температура тела, ЭКГ) находились в пределах нормы у всех добровольцев, как до инъекции, так и после нее на всем периоде наблюдения.

Следует отметить, что среднее значение концентрации IgE через 14 дней после введения исследуемого препарата Бубо®-Унигеп уменьшилось на 21,4 МЕ/мл от исходных показателей,

но при этом оставалось в пределах нормы, что косвенно свидетельствует об отсутствии аллергического действия вакцины.

Результаты исследования показали, что новая вакцина Бубо®-Унигеп (суспензия для внутримышечного введения, 1 мл, ЗАО НПК «КОМБИОТЕХ») является безопасной и хорошо переносится.

Переносимость, безопасность и ареактогенность однократно введенной дозы исследуемого препарата подтверждена. Не было выявлено серьезных нежелательных явлений. Исследуемый препарат Бубо®-Унигеп не вызывал развития целевых (таргетированных) местных и системных поствакцинальных нежелательных явлений, что позволяет проводить его дальнейшее клиническое изучение.

Вакцинация против гепатита В проводится по всему миру на протяжении последних 30 лет. Однако снижение показателя заболеваемости обычно стабилизируется на низких показателях и никогда не достигает нулевых значений. Считается, что широкое использование вакцин, не способных защитить от мутантов вируса гепатита В, может постепенно привести к замене вируса «дикого» типа на мутантные формы. В совокупности, эти данные определяют высокую актуальность работы по созданию вакцин против мутантных штаммов гепатита В.

Все вышеизложенные данные вызывают серьезную обеспокоенность относительно политики вакцинации против гепатита В, которая проводится в настоящее время. Подразделение ВОЗ, занимающееся вакцинопрофилактикой вирусных

гепатитов, решило пересмотреть свои стратегические планы с учетом возрастающей проблемы распространенности мутантов, «ускользающих» от вакцинации, а также рекомендовать создание независимой глобальной сети для мониторинга мутантных форм ВГВ. Это еще больше повышает актуальность разработки новых эффективных вакцин против гепатита В, препятствующих появлению и распространению мутантных форм.

На данный момент в мире пока не существует зарегистрированной вакцины против *escape*-мутанта G145R вируса гепатита В. Возрастающая актуальность проблемы «*escape*»-мутантов вируса гепатита В требует скорейшую разработку вакцины, которая была бы эффективна в отношении максимально широкого, приближающегося к естественно индуцируемому спектру эпитопов ВГВ, и стимулировала развитие протективного ответа антителообразования, направленного как против отдельных субтипов вируса гепатита В – ау и ад, так и против эпитопов мутанта G145R и других «*escape*-мутантов». Предполагается, что за счет расширения специфичности иммунного ответа такая поливакцина нового поколения существенно увеличит эффективность вакцинации против гепатита В по сравнению с существующими в настоящее время вакцинами, поскольку позволит снизить число лиц с недостаточным иммунным ответом и защитить от распространения мутантов вакцинального «ускользания».

В рамках решения данной задачи ЗАО НПК «КОМБИОТЕХ» был получен рекомбинантный

антиген *escape*-мутанта G145R, продуцируемый в мезотрофных дрожжах *H. polymorpha*.

### Заключение

Исследуемый препарат Бубо®-Унигеп разработан на основе ранее зарегистрированной вакцины гепатита В рекомбинантной дрожжевой (ЗАО «НПК «КОМБИОТЕХ»), содержащей в качестве действующего вещества сорбированный на алюминии гидроксиде белок, который синтезирован рекомбинантным способом штаммом дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* и/или *Hansenula polymorpha* и содержит антигенные детерминанты HBsAg серотипов ау и ад в количестве 20 мкг в 1 мл суспензии. Исследованный препарат (вакцина Бубо®-Унигеп) отличается тем, что в дополнение к указанным антигенным детерминантам содержит детерминанту серотипа ау с мутацией G145R в количестве 10 мкг на 1 мл суспензии.

Подтвержденная безопасность и ареактогенность новой вакцины Бубо®-Унигеп на первой фазе клинической разработки позволяет перейти к следующему этапу и проведению регистрационного исследования, в котором будет изучаться иммуногенность, безопасность и реактогенность при проведении полного курса вакцинации.

Вывод на рынок вакцины Бубо®-Унигеп будет способствовать более эффективной вакцинопрофилактике против тех серотипов вируса гепатита В, которые являются эндемичными и преобладают на территории Российской Федерации. За счет создающегося полного иммунитета повышается порог инфицирования и уменьшается количество случаев заболевания гепатитом В среди уже вакцинированного населения.

### Литература

1. Информационные бюллетени. *Hepatitis B*. Доступно на: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b> (дата обращения 26.09.2019)
2. Национальный календарь профилактических прививок. Доступно на: <https://www.rosminzdrav.ru/opendata/7707778246-natskalendardprofilakprivivok2015/visual> (дата обращения 26.09.2019)
3. Крымский М. А., Крымский Р. М., Буданов М. В., Борисова В. Н. Соответствие вакцин против гепатита В типу вируса, преобладающего на территории Российской Федерации. // *Биофармацевтический журнал*. 2010. Т. 2. № 5. С. 8–5.
4. Нетесов С. В., Калашникова Т. В., Нетесова И. Г. и др. Субтипы HBsAg вируса гепатита В в Западной Сибири. *Вопросы вирусологии*. 2004; 1: 17–20.
5. Чуланов В. П., Семенов Т. А., Карандашова И. В. и др. Современный взгляд на проблему выбора вакцины против гепатита В. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2017; 4 (95): 65–72.
6. Carman WF, Korula J, Wallace L, MacPhee R et al. Fulminant reactivation of hepatitis B due to envelope protein mutant that escaped detection by monoclonal HBsAg ELISA. *Lancet*. 1995 Jun 3; 345(8962): 1406–7.
7. Соколова М. В., Коноплева М. В., Семенов Т. А. и др. Механизмы иммунологического ускользания вируса гепатита В. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2017. Т. 72. № 6. С. 408–419. DOI: 10.15690/vramn866.
8. Chang MH. Breakthrough HBV infection in vaccinated children in Taiwan: surveillance for HBV mutants. *Antivir Ther*. 2010; 15 (3 Pt. B): 463–469. DOI: 10.3851/IMP1555.
9. Hofmann M, Thimme R. Kill, Control, or Escape: Immune Responses in Viral Hepatitis. *Clin. Liver Disease*. 2016; 8 (3):79–82. DOI: 10.1002/cld.576.
10. Семенов Т. А., Никитина Г. Ю., Птушкин В. В. и др. Распространенность скрытых и мутантных форм гепатита В у пациентов гематологических отделений многопрофильного стационара. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2016. Т. 18. № 1. С. 56–62.
11. Коноплева М. В., Борисова В. Н., Соколова М. В. и др. Сравнительная характеристика антигенных свойств рекомбинантных и нативных HBs-антигенов с мутацией G145R и оценка их иммуногенности. *Вопросы вирусологии*. 2017; 62 (4): 179–186. DOI: 10.18821/0507-4088-2017-62-4-179-186.
12. Государственный реестр лекарственных средств. Доступно на: <http://grls.rosminzdrav.ru/CIPermissionReg.aspx> (дата обращения 26.09.2019).

### References

1. Newsletters. *Hepatitis B*. Available at: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b> (accessed September 26, 2019)
2. National calendar of vaccinations. Available at: <https://www.rosminzdrav.ru/opendata/7707778246-natskalendardprofilakprivivok2015/visual> (accessed September 26, 2019)
3. Krymsky M. A., Krymsky R. M., Budanov M. V., Borisova V. N. Correspondence of hepatitis B vaccines to the type of virus prevailing in the Russian Federation // *Biopharmaceutical journal*. 2010. Vol. 2. No. 5. P. 8–5.
4. Netesov S. V., Kalashnikova T. V., Netesova I. G. et al. Subtypes of HBsAg of hepatitis B virus in Western Siberia. *Questions of virology*. 2004; 1: 17–20.
5. Chulanov V. P., Semenenko T. A., Karandashova I. V. et al. A modern view of the problem of choosing a vaccine against hepatitis B. *Epidemiology and vaccination*. 2017; 4 (95): 65–72.
6. Carman WF, Korula J, Wallace L et al. Fulminant reactivation of hepatitis B due to envelope protein mutant that escaped detection by monoclonal HBsAg ELISA. *Lancet*. 1995 Jun 3; 345(8962): 1406–7.

7. Sokolova M. V., Konopleva M. V., Semenenko T. A. et al. Mechanisms of immunological escape of the hepatitis B virus. *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2017.V. 72. No. 6. P. 408–419. DOI: 10.15690/vramn866.
8. Chang MH. Breakthrough HBV infection in vaccinated children in Taiwan: surveillance for HBV mutants. *Antivir Ther*. 2010; 15 (3 Pt. B): 463–469. DOI: 10.3851/IMP1555.
9. Hofmann M, Thimme R. Kill, Control, or Escape: Immune Responses in Viral Hepatitis. *Clin. Liver Disease*. 2016; 8 (3):79–82. DOI: 10.1002/cld.576.
10. Semenenko T. A., Nikitina G. Yu., Ptushkin V. V. et al. Prevalence of latent and mutant forms of hepatitis B in patients of hematological departments of a multidisciplinary hospital. *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy*. 2016.V. 18. No. 1. P. 56–62.
11. Konopleva M.V., Borisova V.N., Sokolova M.V. et al. Comparative characteristics of the antigenic properties of recombinant and native HBs antigens with the G145R mutation and an assessment of their immunogenicity. *Questions of virology*. 2017; 62 (4): 179–186. DOI: 10.18821 / 0507-4088-2017-62-4-179-186.
12. The state register of medicines. Available at: <http://grls.rosminzdrav.ru/CiPermissionReg.aspx> (accessed September 26, 2019).

## Об авторах

- **Роман Йонович Максвитис** – директор по исследованиям ООО «ЭР ЭНД ДИ ФАРМА», 115088, Россия, Москва, ул. Угрешская д.2, стр.57, офис 412. +7 926 526 96 68, roman\_maksvitis@crpharma.ru.
- **Роман Владимирович Иванов** – генеральный директор ООО «ЭР ЭНД ДИ ФАРМА». +7 926 531 61 39, roman-ivanov@rdpharma.ru.
- **Артем Валерьевич Амелин** – ведущий менеджер по исследованиям и регистрации ООО «ЭР ЭНД ДИ ФАРМА». +7 926 526 96 59, artem-amelin@rdpharma.ru.
- **Анастасия Васильевна Гончарова** – менеджер по медицинским исследованиям ООО «ЭР ЭНД ДИ ФАРМА». +7 915 074 96 41, anastasiya-goncharova@rdpharma.ru.
- **Андреева Алла Семёновна** – врач –клинический фармаколог ООО «УРОМЕД». +7 910 788 56 45, alla@antibiotic.ru.
- **Иван Андреевич Гринёв** – главный врач ООО «УРОМЕД», +7 910 783 13 13 igrinyov@smolensktrials.ru.

Поступила: 7.11.2019. Принята к печати: 27.11.2019.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

## About the Authors

- **Roman Y. Maksvitis** – medical research director of «R&DPharma», st. Ugreshskaya 2, building 57, office 412, Moscow, Russian Federation 115088. +7 926 526 96 68, roman\_maksvitis@crpharma.ru.
- **Roman V. Ivanov** – general director of «R&DPharma». +7 926 531 61 39, roman-ivanov@rdpharma.ru.
- **Artem V. Amelin** – lead manager of preclinical research and registration of «R&DPharma». +7 926 526 96 59, artem-amelin@rdpharma.ru.
- **Anastasiya V. Goncharova** – manager of medical research of «R&DPharma». +7 915 074 96 41, anastasiya-goncharova@rdpharma.ru.
- **Alla S. Andreeva** – doctor-clinical pharmacologist of «UROMED». +7 910 788 56 45. alla@antibiotic.ru.
- **Ivan A. Grinyov** – head physician of «UROMED». +7 910 783 13 13, igrinyov@smolensktrials.ru.

Received: 7.11.2019. Accepted: 27.11.2019.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

## ИНФОРМАЦИЯ ВОЗ И CDC

### В результате вспышки заболеваемости корью в мире умерло 140 000 человек

По последним оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и Центра по контролю и профилактике заболеваний Соединенных Штатов Америки (CDC), в 2018 г. от кори умерло свыше 140 000 человек во всем мире, вызванный целым рядом вспышек во всех регионах мира.

Большинство случаев с летальным исходом произошло на детей в возрасте младше 5 лет. Для младенцев и детей самого раннего возраста корь наиболее опасна, поскольку может привести к таким осложнениям, как пневмония и энцефалит, а также к пожизненной инвалидности в результате необратимых поражений головного мозга, слепоте, потере слуха. Согласно опубликованным в последнее время данным, вирус кори может на многие месяцы и даже годы выводит из строя память иммунной системы. Такая «иммунная амнезия» наносит удар по защитным силам организма, в результате перенесшие корь становятся уязвимыми к другим потенциально смертельным болезням, таким как грипп или тяжелые ОКИ.

Заболеваемость корью можно предотвратить путем вакцинации. Однако уже почти десятилетие в мире охват прививками остается на прежнем уровне. Согласно оценкам ВОЗ и ЮНИСЕФ, в 2018 г. первую прививку коревой вакциной во всем мире получили 86% детей, вторую – менее 70%.

Существующие в мире показатели охвата вакцинацией не позволяют предупреждать вспышки кори. Для защиты населения от болезни ВОЗ рекомендует обеспечить двумя прививками коревой вакциной 95% жителей каждой страны и каждого населенного пункта.

В 2018 г. показатели заболеваемости корью были выше всего в Демократической Республике Конго, Либерии, Мадагаскаре, Сомали и Украине. На долю этих пяти стран пришлось почти половина всех случаев кори в мире.

Рекордное за последние 25 лет число случаев кори было зарегистрировано в Соединенных Штатах, а четыре страны Европы (Албания, Чехия, Греция и Со-

единенное Королевство) в 2018 г. после затяжных вспышек болезни утратили статус элиминированных кори.

Странам и мировому сообществу необходимо не только реагировать на вспышки, но и продолжать вкладывать ресурсы в высококачественные программы иммунизации и эпиднадзора на национальном уровне, поскольку это позволяет оперативно выявлять и ликвидировать вспышки кори до того, как они начнут уносить человеческие жизни.

Согласно оценкам, за последние 18 лет только благодаря вакцинации против кори было спасено более 23 млн жизней.

Согласно оценкам ВОЗ, в 2018 г. в Африканском регионе заболело в общей сложности 1 759 000 человек и 52 600 человек умерло; в Американском регионе заболело 83 500 человек; в Регионе Восточного Средиземноморья заболело 2 852 700 и умерло 49 000 человек; в Европейском регионе 861 800 человек заболело и 200 умерло; в Юго-Восточной Азии заболело 3 803 800 и умерло 39 100 человек; в Западной части Тихого океана заболело 408 400 и умерло 1 300 человек.

Если расчетные данные позволяют делать практические выводы о последствиях и долгосрочных тенденциях заболеваемости корью, то данные о зарегистрированных случаях позволяют в реальном времени оценивать ситуацию и сопоставлять показатели. В 2018 г. ВОЗ получила уведомления о 353 236 случаях заболевания. По состоянию на середину ноября 2019 г. во всем мире было зарегистрировано уже более 413 000 случаев кори и дополнительно 250 000 случаев в Демократической Республике Конго (согласно национальным отчетным данным); в совокупности это в три раза больше, чем в это же время в 2018 г.

Источник: <https://www.who.int/news-room/detail/05-12-2019-more-than-140-000-die-from-measles-as-cases-surge-worldwide>

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-6-53-59>

## Эпидемиологическая характеристика перинатальной, ранней неонатальной смертности и мертворождаемости на территории Нижегородской области

А. В. Сергеева\*, О. В. Ковалишена, Н. Ю. Каткова, А. А. Полякова

ФГБОУ ВО «Приволжским исследовательским медицинским университет»  
Минздрава России, г. Нижний Новгород

### Резюме

**Актуальность.** Изучение региональных особенностей перинатальной и ранней неонатальной смертности, а также мертворождаемости имеет несомненную значимость для обоснования основных направлений совершенствования родовспоможения, как на федеральном, так и региональном уровнях. **Целью работы** явилось изучение показателей перинатальной и ранней неонатальной смертности, а также мертворождаемости на территории Нижегородской области в 2012–2016 гг.

**Материалы методы.** Использовались статистические отчетные формы МЗ Нижегородской области «Основные показатели здоровья населения и деятельности государственных медицинских организаций Нижегородской области» за 2012–2016 гг. Проведено ретроспективное описательно-оценочное эпидемиологическое исследование показателей перинатальной и ранней неонатальной смертности, а также мертворождаемости. Обработка статистических показателей осуществлялась общепринятыми методами вариационной статистики. Достоверность показателей оценивалась с учетом доверительного интервала [95% ДИ]. **Результаты и выводы.** На территории Нижегородской области с 2012 г. по 2016 г. был отмечен высокий уровень перинатальной смертности и мертворождаемости по сравнению с общероссийскими показателями. Среднепогодные показатели перинатальной смертности и мертворождения были значительно выше в Дивеевском и Сокольском районах по сравнению с остальными районами области. К территориям риска по неонатальной смертности отнесены Лукояновский и Тонкинский. **Заключение.** Необходимо повышения качества оказания медицинской помощи беременным на всех этапах, включая пренатальный и, конечно, родовспоможения. Важная роль при этом отводится совершенствованию системы эпидемиологического надзора, которая позволяет проводить объективный анализ сложившейся ситуации и оценку качества медицинской помощи.

**Ключевые слова:** перинатальная патология, перинатальная смертность, ранняя неонатальная смертность, мертворождаемость, региональные особенности

Конфликт интересов не заявлен.

**Для цитирования:** Сергеева А. В., Ковалишена О. В., Каткова Н. Ю., Полякова А. А. Эпидемиологическая характеристика перинатальной, ранней неонатальной смертности и мертворождаемости на территории Нижегородской области *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2019; 18 (6): 53–59. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-6-53-59>.

### Epidemiological Characteristics of perinatal, early neonatal Mortality and Stillbirth in the Territory of the Nizhny Novgorod region

AV Sergeeva\*\*, OV Kovalishena, NYu Katkova, AA Polyakova  
Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

#### Abstract

**Background.** The study of regional characteristics of the incidence rates of perinatal mortality, early neonatal mortality, and stillbirths is of undoubted importance, which will allow to substantiate the main directions of improving care for newborns, both at the federal and regional levels. **Aims.** To study the indicators of perinatal mortality, early neonatal mortality and stillbirths in the territory of the Nizhny Novgorod region in the period from 2012–2016. **Materials and methods.** Statistical reporting forms of the Ministry of Health of the Nizhny Novgorod region «Basic indicators of public health and the activities of state medical organizations of the Nizhny Novgorod region» for the period from 2012 to 2016. A retrospective descriptive-estimated epidemiological study of perinatal and early neonatal mortality rates and stillbirth rates was conducted. The processing of statistical indicators was carried out by generally accepted methods

\* Для переписки: Сергеева Анжелика Вячеславовна, к. м. н., доцент, доцент кафедры эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины Приволжского исследовательского медицинского университета, 603950, Россия, БОКС-470, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1. +7-831-439-09-43, +7 (903) 060-39-84, [sergeeva-av2013@yandex.ru](mailto:sergeeva-av2013@yandex.ru). ©Сергеева А. В. и др.

of variation statistics. The reliability of the indicators was estimated taking into account the confidence interval (2 errors with 95% CI).

**Results and conclusions.** On the territory of the Nizhny Novgorod region in the period from 2012 to 2016. A high level of perinatal mortality and stillbirths was observed compared to the national indicators. The average annual rates of perinatal mortality and stillbirth were significantly higher in Diveevsky and Sokolsky districts compared with the rest of the Nizhny Novgorod region. The risk areas for neonatal mortality include Lukoyanovsky and Tonkin. It is necessary to improve the quality of medical care for pregnant women at all stages, including prenatal and, of course, obstetric care. An important role here is played by the improvement of the epidemiological surveillance system, which allows an objective analysis of the current situation and an assessment of the quality of medical care.

**Key words:** perinatal pathology, perinatal mortality, early neonatal mortality, stillbirth, regional characteristics

No conflict of interest to declare.

**For citation:** Sergeeva AV, Kovalishena OV, Katkova NYu, Polyakova AA Epidemiological Characteristics of perinatal, early neonatal Mortality and Stillbirth in the Territory of the Nizhny Novgorod region. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019; 18 (6): 53–59 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-6-53-59>.

## Введение

В настоящее время под термином «перинатальная патология» понимают патологические состояния и заболевания плода и новорожденного, которые возникают в перинатальном периоде [1–3]. По времени возникновения различают патологию: антенатальную (дородовую), интранатальную (возникшую во время родов) и постнатальную (послеродовую), или раннюю неонатальную (в первые 7 дней жизни) [1]. В соответствии с рекомендациями ВОЗ, в 2012 г. Россия перешла на регистрацию перинатального периода с 22 недели беременности (масса плода 500 г и более) [1,4,5]. Следует отметить, что во всех субъектах РФ в 2000 гг. регистрировалось постепенное снижение перинатальной смертности, однако включение в официальную статистику детей, родившихся с экстремально низкой массой тела, привели к увеличению уровня младенческой смертности и заболеваемости, изменению их структуры. Так, например, показатель перинатальной смертности в 2012 г. по сравнению с предыдущим годом в РФ увеличился на 39,4% [1,5,6]. Отмечен также рост младенческой смертности в стране на 18,3%, преимущественно в раннем и позднем неонатальном периодах за счет именно увеличения смертности детей, рожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела [7–9]. Уровень и структура перинатальной смертности – это не только показатель здоровья рождающегося потомства, но и характеристика состояния неонатологической и акушерской службы, а также оценка эффективности проводимых профилактических мероприятий по улучшению здоровья беременных и детей [10–12]. Ранняя неонатальная смертность входит в структуру неонатальной и младенческой смертности, а совокупность смертности в антенатальном и интранатальном периодах дают мертворождаемость. Развитию перинатальной патологии способствует патологическое течение беременности (угроза выкидыша, невынашивание, поздние токсикозы беременных и др.) и патологическое течение родов (быстрые и затяжные роды, преждевременное излитие околоплодных вод, аномалии предлежания плода и др.). По данным различных

исследований, в структуре ранней неонатальной смертности 60–70% составляют недоношенные дети, 50% из них имеют различную степень выраженности неврологических расстройств [13–15]. Мертворожденных при преждевременных родах в 10 раз больше, чем при срочных [1,5,13,15].

Изучение региональных особенностей структуры и показателей заболеваемости новорожденных, перинатальной смертности имеет несомненную значимость, что позволит обосновать основные направления совершенствования помощи новорожденным, как на федеральном, так и региональном уровне.

**Цель работы** – изучение показателей перинатальной смертности, ранней неонатальной смертности и мертворождаемости на территории Нижегородской области в период с 2012–2016 гг.

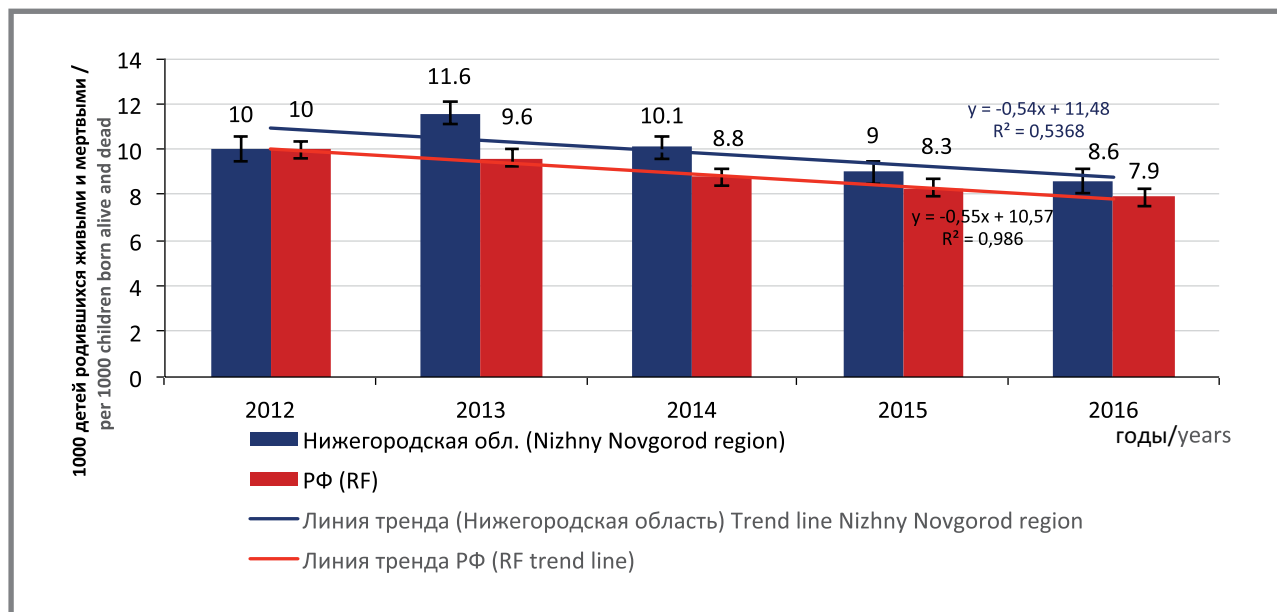
## Материалы методы

Статистические отчетные формы МЗ Нижегородской области «Основные показатели здоровья населения и деятельности государственных медицинских организаций Нижегородской области» с 2012 г. по 2016 г. Проведено ретроспективное описательно-оценочное эпидемиологическое исследование показателей перинатальной и ранней неонатальной смертности, а также мертворождаемости. Обработка статистических показателей осуществлялась с использованием методов вариационной статистики, вычислением средней ошибки ( $m$ ), стандартного отклонения. Оценку средней и ее точность проводили с помощью 95% доверительно-интервала (ДИ).

## Результаты и обсуждение

В результате проведенных исследований установлено, что на территории Нижегородской области показатель перинатальной смертности в пятилетний период (2012–2016 гг.) снизился в 1,4 раза с 11,6 (95% ДИ 11,5–11,6) до 8,6 на 1000 детей, родившихся живыми и мертвыми (95% ДИ 8,5–8,6). Наибольшего значения показатель перинатальной смертности достиг в 2013 г. – 11,6 на 1000 детей (95% ДИ 11,5–11,6). В последние 3 года

**Рисунок 1. Динамика перинатальной смертности на территории РФ и Нижегородской области в 2012–2016 гг.**  
**Figure 1. Dynamics of perinatal mortality in the territory of the Russian Federation and Nizhny Novgorod region in 2012–2016**



показатель перинатальной смертности составил в среднем 9,2 на 1000 детей, родившихся живыми и мертвыми (рис. 1). В целом уровень перинатальной смертности на территории Нижегородской области был в 1,1 раза выше, чем на территории РФ. Среднеголетний показатель по Нижегородской области составлял 9,86 на 1000 детей, родившихся живыми и мертвыми, а по РФ – 8,92. На территории РФ уровень перинатальной смертности в 2012–2016 гг. снизился в 1,3 раза с 10 (95% ДИ 9,9–10,0) до 7,9 на 1000 детей (95% ДИ 7,8–7,9). Анализируемый период на территории Нижегородской области и РФ характеризовался тенденцией к снижению перинатальной смертности.

Для оценки распространения перинатальной смертности на разных территориях Нижегородской области осуществлено разделение районов на группы относительно среднего уровня перинатальной смертности (13,5 на 1000 родившихся живыми и мертвыми). В результате выделены следующие группы с:

1. низким уровнем – до 10,0 на 1000 родившихся живыми и мертвыми;
2. средним уровнем – от 10,0 до 13,5 на 1000 родившихся живыми и мертвыми;
3. высоким уровнем – более 13,5 на 1000 родившихся живыми и мертвыми.

В группу с низким уровнем вошли 16 районов Нижегородской области. Минимальные показатели были в Ардатском (7,1‰) и Починковском (7,32‰) районах (рис. 2). В среднюю группу были отнесены 13 районов (Борский, Кстовский, Б.Болдинский, Выксунский, Шатковский, Уренский, Ветлужский, Сергачский, Лысковский, Шахунский, Тоншаевский, Первомайский, Богородский). Группу с высоким уровнем составили 8 районов (Сосновский, Тонкинский, Перевозский, Сеченовский, Спасский, Варнавинский,

Сокольский, Дивеевский). Максимальные значения уровня перинатальной смертности зарегистрированы в Сокольском (33,9) и Дивеевском (35,7) районах. На данных территориях показатели были выше более чем в 3 раза среднеголетнего уровня по Нижегородской области в целом (9,86).

Динамика ранней неонатальной смертности на территории Нижегородской области с 2012 г. по 2016 г. имела тенденцию к снижению (рис. 3). Максимальное значение показателя было в 2012 г. – 3,9 на 1000 родившихся живыми (95% ДИ 3,8–3,9), а наименьшее в 2015 г. – 2,3‰ (95% ДИ 2,2–2,3). Показатель ранней неонатальной смертности по сравнению с 2012 г. (3,9 на 1000 родившихся живыми, 95% ДИ 3,8–3,9) снизился в 1,4 раза, составив в 2016 г. 2,7‰ (95% ДИ 2,6–2,7). В РФ уровень ранней неонатальной смертности снизился в 1,6 раза с 3,6 на 1000 родившихся живыми (2012 г.) до 2,2 (95% ДИ 2,1–2,2) в 2016 г. Среднеголетний уровень ранней неонатальной смертности на территории Нижегородской области сопоставим с таковым показателем на территории РФ в целом (соответственно 2,9‰ и 2,86‰).

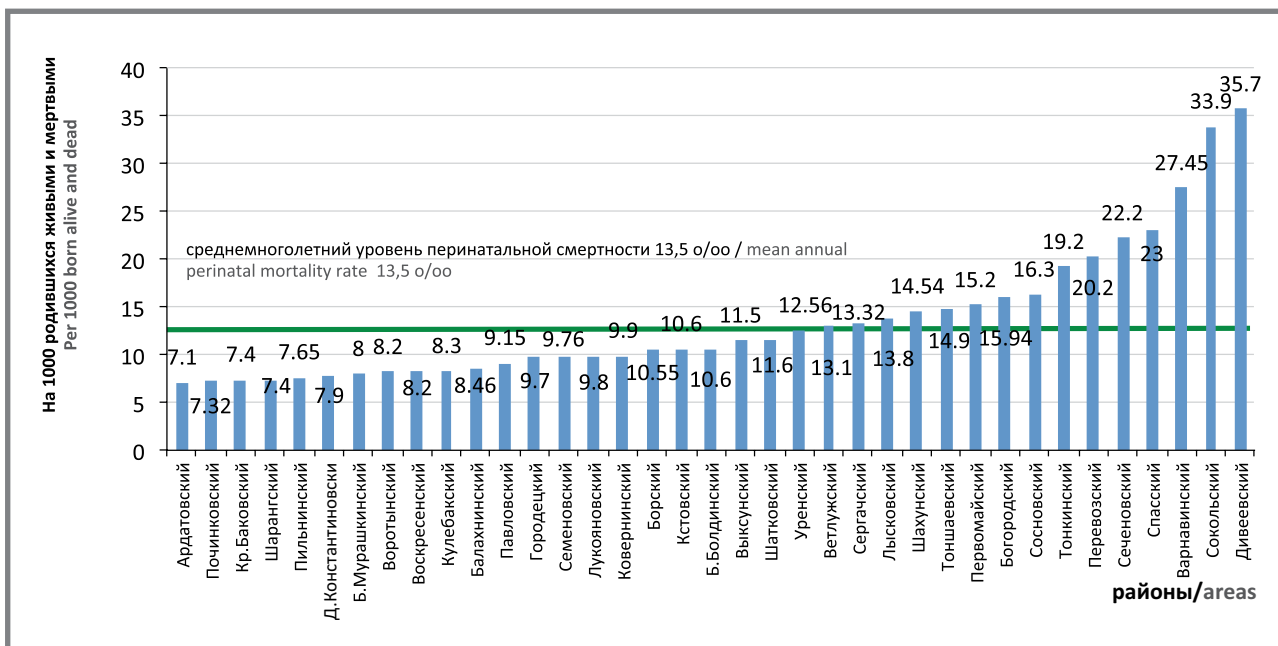
Для выявления территорий риска по ранней неонатальной смертности районы Нижегородской области также были, исходя из среднего уровня ранней неонатальной смертности (5,24 на 1000 родившихся живыми), разделены на 3 группы с уровнем:

1. низким – до 3,9 на 1000 родившихся живыми;
2. средним – от 4,0 до 6,9 на 1000 родившихся живыми;
3. высоким – более 6,9 на 1000 родившихся живыми.

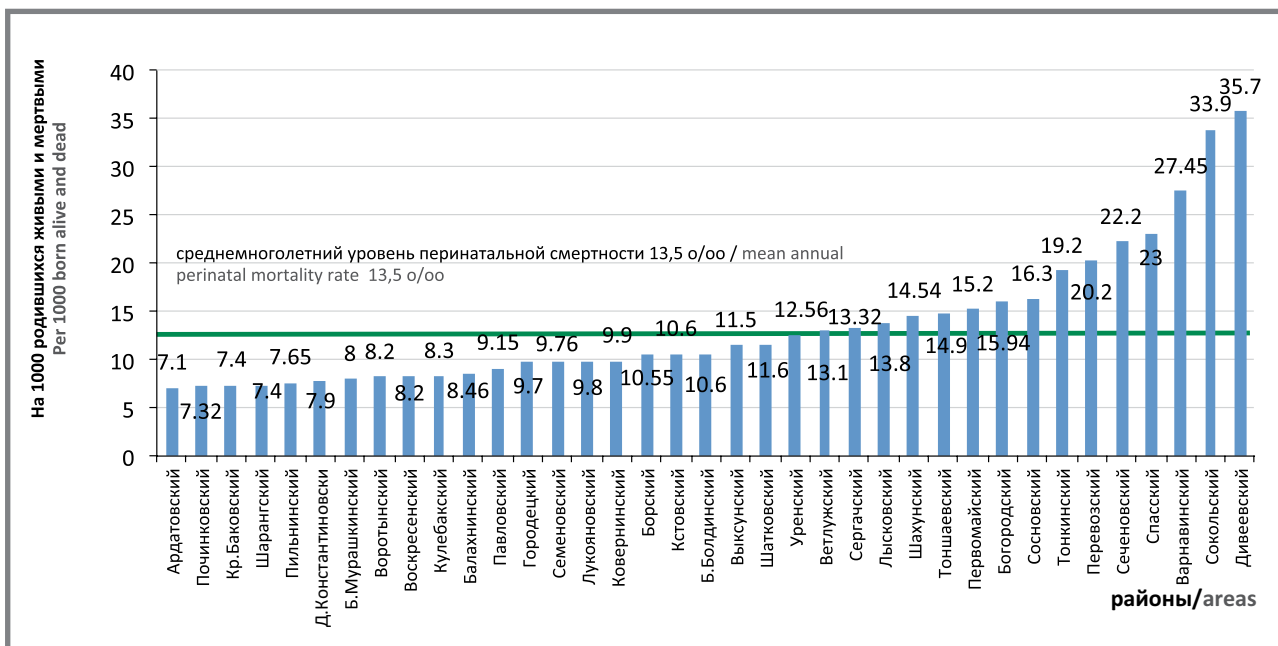
Группа с низким уровнем ранней неонатальной смертности включала 13 районов. Минимальные показатели были в Большеболдинском (1,65‰)



**Рисунок 2. Среднегодовалый уровень перинатальной смертности по районам Нижегородской области в 2012–2016 гг.**  
**Figure 2. Average multi-year perinatal mortality rate in the districts of the Nizhny Novgorod region in 2012–2016**



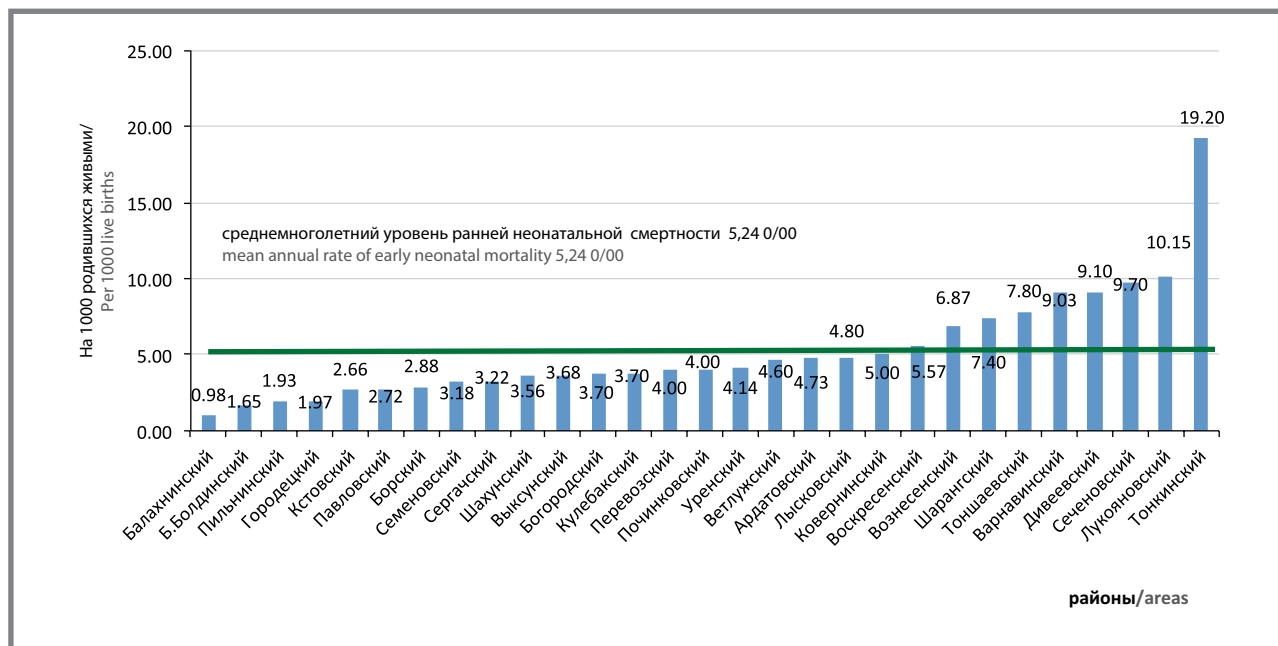
**Рисунок 3. Динамика ранней неонатальной смертности на территории РФ и Нижегородской области в 2012–2016 гг.**  
**Figure 3. Dynamics of early neonatal mortality in the territory of the Russian Federation and the Nizhny Novgorod region in 2012–2016**



и Балахнинском (0,98‰) районах. В среднюю группу вошли 9 районов. Группу с высоким уровнем ранней неонатальной смертности составляли 7 районов (Шарангский, Тоншаевский, Варнавинский, Дивеевский, Сеченовский, Лукояновский и Тонкинский). Максимальные значения зарегистрированы в Лукояновском (10,15‰) и Тонкинском (19,20‰) районах, что превышало в 6,6 раза среднегодовые показатели распространения ранней неонатальной смертности по Нижегородской области (2,9‰) (рис. 4).

В 2012–2016 г. в РФ и Нижегородской области мертворождаемость характеризовалась тенденцией к росту. Максимальное значение мертворождаемости на территории Нижегородской области отмечено в 2013 г. – 8,4 на 1000 родившихся живыми и мертвыми (95% ДИ 8,3–8,5), минимальное в 2016 г. – 6 (95% ДИ 5,9–6,1). За анализируемый период уровень мертворождаемости в области снизился в 1,3 раза, в РФ – в 1,1 раза (5,7‰, 95% ДИ 5,6–5,7). Среднегодовой показатель мертворождаемости на территории Нижегородской

**Рисунок 4. Среднегодовалая неонатальная смертность по районам Нижегородской области в 2012–2016 гг.**  
**Figure 4. Average multi-year neonatal mortality rate in the districts of the Nizhny Novgorod region in 2012–2016**



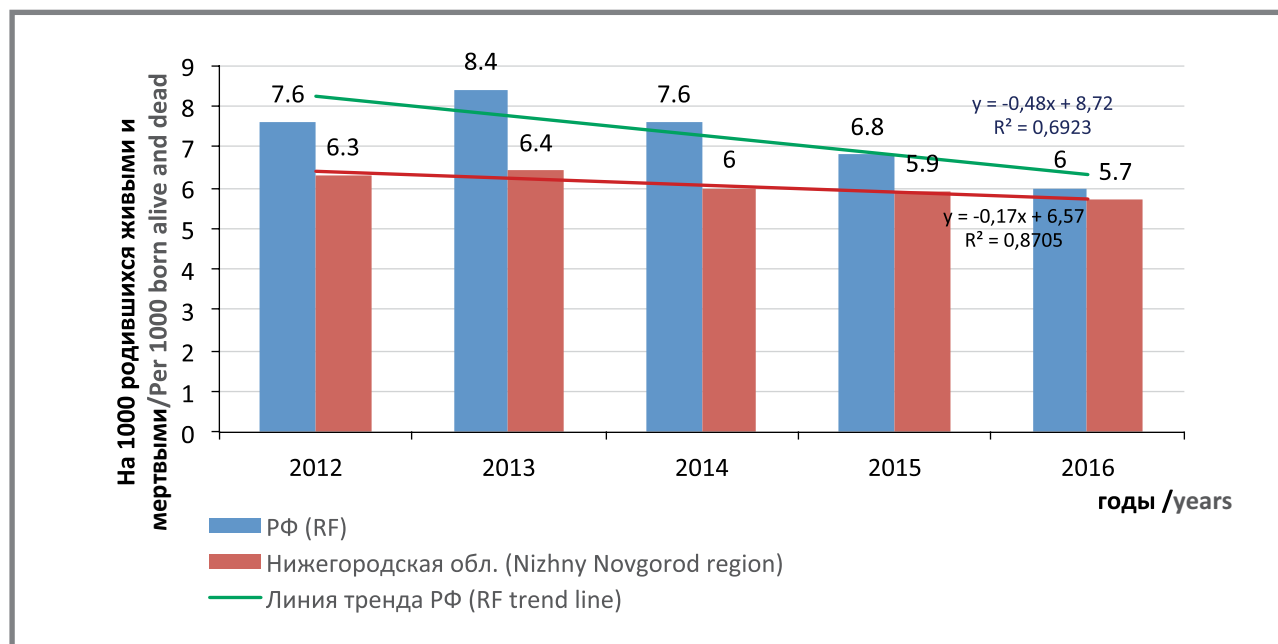
области составил 7,28%, а на территории РФ – 6,06%. Таким образом, среднегодовой показатель мертворождаемости на территории области в 1,2 раза выше, чем в целом по РФ (рис. 5).

Исходя из среднего уровня мертворождаемости (7,9 на 1000 родившихся живыми и мертвыми), районы Нижегородской области также были разделены на группы с уровнем:

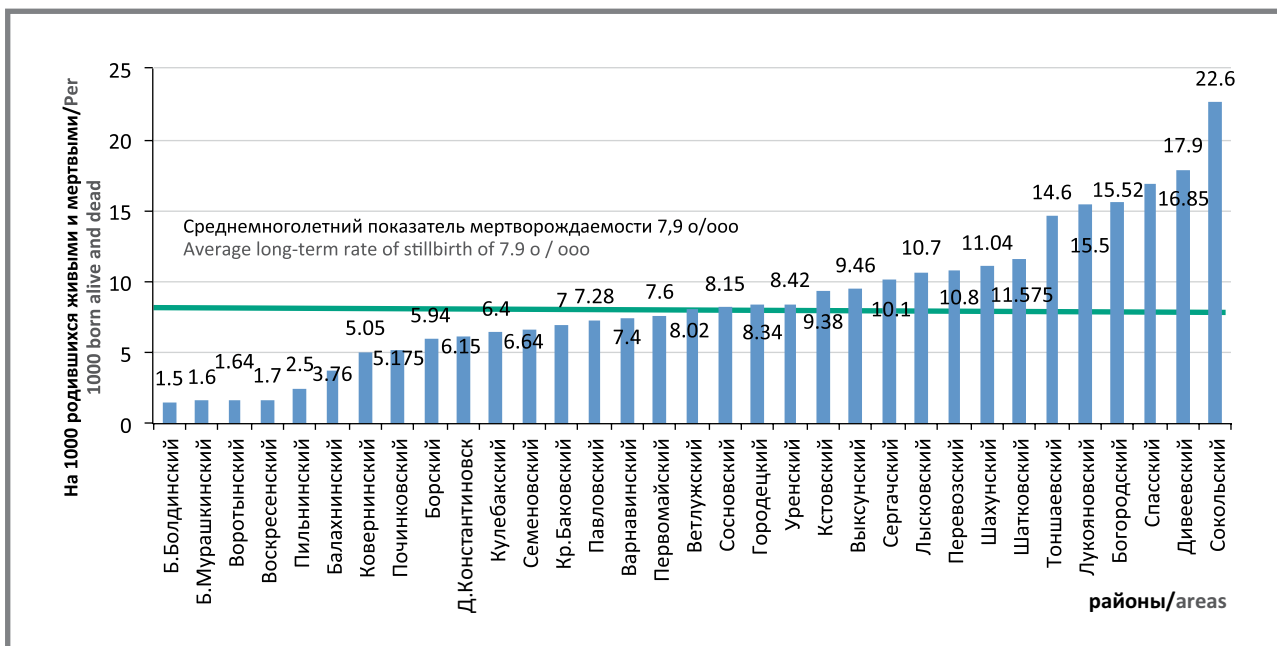
- низким – до 3,9 на 1000 родившихся живыми;
- средним – от 7,0 до 10,9 на 1000 родившихся живыми и мертвыми;
- высоким – более 10,9 на 1000 родившихся живыми и мертвыми.

В группу с низким уровнем вошли 13 районов. Минимальные показатели выявлены в Большеболдинском (1,5%) и Б.Мурашкинском (1,6%) районах. Средняя группа включала 13 районов (Павловский, Варнавинский, Первомайский, Ветлужский, Сосновский, Городецкий, Уренский, Кстовский, Выксунский, Сергачский, Лысковский, Перевозский). К группе с высоким уровнем были отнесены 8 районов (Шахунский, Шатковский, Тоншаевский, Лукояновский, Богородский, Спасский, Дивеевский, Сокольский). Максимальные значения зарегистрированы в Дивеевском (13,9%) и Сокольском (22,6%) районах, что

**Рисунок 5. Динамика мертворождаемости на территории РФ и Нижегородской области в 2012–2016 гг.**  
**Figure 5. Dynamics of stillbirth in the territory of the Russian Federation and the Nizhny Novgorod region in 2012–2016**



**Рисунок 6. Среднемноголетний уровень мертворождаемости по районам Нижегородской области в 2012–2016 гг.**  
**Figure 6. Average multi-year level of stillbirth rate in the districts of the Nizhny Novgorod region in 2012–2016**



превышало среднемноголетний показатель по Нижегородской области (7,28‰) в более, чем в 2,5 раза (рис. 6).

**Заключение**

Оценка распространения перинатальной и ранней неонатальной смертности, а также мертворождаемости на территории Нижегородской области в 2012–2016 гг. показала, что перинатальная смертность снизилась в 1,4 раза, однако по сравнению со средними значениями по стране она в 1,1 раза выше. Выявлены районы Нижегородской области, в которых отмечено превышение среднемноголетних значений перинатальной смертности (Сосновский, Тонкинский, Перевозский, Сеченовский, Спасский, Варнавинский, Сокольский, Дивеевский). Максимальные значения уровня перинатальной смертности зарегистрированы в Сокольском (33,9‰) и Дивеевском (35,7‰) районах.

Среднемноголетний уровень ранней неонатальной смертности на территории Нижегородской области был в пределах общероссийских показателей (соответственно 2,9‰ и 2,86‰). В 7 районах (Шарангский, Тоншаевский, Варнавинский, Дивеевский, Сеченовский, Лукояновский и Тонкинский) отмечен высокий уровень ранней неонатальной смертности с максимальными значениями (с превышением среднемноголетнего показателя

в 6,6 раза) в Лукояновском (10,15‰) и Тонкинском (19,20‰) районах.

Среднемноголетний показатель мертворождаемости на территории Нижегородской области был в 1,2 раза выше, чем в целом по РФ. Высокий уровень мертворождаемости отмечен в 8 районах (Шахунский, Шатковский, Тоншаевский, Лукояновский, Богородский, Спасский, Дивеевский, Сокольский) с максимальными значениями в Дивеевском (13,9‰) и Сокольском (22,6‰) районах, что превышало среднемноголетний показатель в 2,5 раза.

Таким образом, на территории Нижегородской области в 2012–2016 гг. был отмечен высокий уровень перинатальной смертности и мертворождаемости по сравнению с общероссийским. Возможно это свидетельствует как о недостатках в организации перинатальной помощи, так и региональных особенностях, связанных с труднодоступностью мест проживания, что требует дальнейшего изучения.

Следует также отметить необходимость повышения качества оказания медицинской помощи беременным на всех этапах, включая пренатальный и, конечно, родовспоможения. Важная роль при этом должно играть совершенствование системы эпидемиологического надзора, который позволяет проводить объективный анализ складывающейся ситуации и оценить качество медицинской помощи.

**Литература**

1. Голева О. П., Бозга О. Г. Структура показателя ранней неонатальной смертности в Омской области в период с 2010 по 2012 год. // Молодой ученый. 2013. № 4. С. 638–641.
2. Данишевский К. Д. Репродуктивное здоровье: глобальные цели развития и экономический потенциал России. // Медицина. 2013. № 2 (2). С. 13–28.
3. Кваша Е.А. Смертность детей до 1 года в России: что изменилось после перехода на новые определения живорождения и мертворождения. // Демографическое обозрение. 2014. Т. 1., № 2. С. 38–56. <https://doi.org/10.17323/demreview.v1i5.3173>

- Аубакирова А. К. Медико – организационные технологии снижения неонатальной смертности в родовспомогательных учреждениях 3-го уровня. // Медицина. 2014. № 5. С. 50–51.
- Шурова О. А., Павлов А. В., Капитонов В. Ф. и др. Состояние здоровья новорожденных и перинатальная смертность в Красноярском крае за 2010–2014 годы. // In the World of Scientific Discoveries. 3 (75). 2016. С. 72–84. <https://doi.org/10.12731/wsd-2016-3-6>
- Науун Л. Н. Снижение смертности детей в перинатальный период: актуальность задачи и территориальная специфика ситуации в России. // Проблемы развития территории. 3 (95). 2018. С. 76–89. <https://doi.org/10.15838/ptd.2018.3.95.5>
- Долгих Т.И., Баринов С.В., Кадыцина Т.В., Чекумарев Г.В. Эпидемиологическая характеристика перинатальной смертности в Омской области. // Эпидемиология инфекционных болезней. 2013. № 5. С. 38–42.
- Ветров В. В., Иванов Д. О. Влияние маршрутизации беременных на показатели перинатальной смертности в Н-ской области. // Проблемы женского здоровья. 2014. Т. 9, № 1. С. 19–22.
- Ступак В. С. Роль социально-биологических факторов в развитии перинатальной патологии и их профилактика. // Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2013. № 7–8. С. 8–12.
- Чувакова Т. К., Абуова И. В., Ивадиев И. В. Плодово-младенческие потери в Казахстане за период 2008–2012 годы. Ключевые интервенции. // Педиатрия и детская хирургия Казахстана. 2013. № 3. С. 14–17.
- Иванов Д. О., Александрович Ю. С., Орел В. И. и др. Младенческая смертность в Российской Федерации и факторы, влияющие на ее динамику. // Педиатр. 2017. Т. 8, № 3. С. 5–14. <https://doi.org/10.17816/ped83-14>.
- GBD 2013 Mortality and Causes of Death, Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. - 2014; 385 (9963): 117–71. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(14\)61682-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(14)61682-2)
- Lawn Joy E, Blencowe H, Waiswa P, et al. Stillbirths: rates, risk factors, and acceleration towards 2030. *The Lancet*. 2016; 387 (10018): 587–603. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)00837-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)00837-5)
- Leisher SH, Teoh Zh, Reinebrant H et al. Classification systems for causes of stillbirth and neonatal death, 2009–2014: an assessment of alignment with characteristics for an effective global system. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2016; 16: 269. <https://doi.org/10.1186/s12884-016-1040-7>
- Warland J, Mitchell EA, O'Brien LM. Novel strategies to prevent stillbirth. // *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*. 2017; 22 (3): 146–152. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2017.01.005>

## References

- Goleva OP, Bogza OG. The structure of the indicators of early neonatal deaths in the Omsk region in the period from 2010 to 2012. *Molodoy uchenyy*. 2013;(4): 638-641. (In Russ.)
- Danishevsky KD. Reproductive health: global development goals and the economic potential of Russia. *Medicine*. 2013. No. 2 (2). S. 13–28 (In Russ.)
- Kvasha E.A. Mortality of children under 1 year of age in Russia: what has changed after the transition to new definitions of live births and stillbirths. *Demographic Review*. 2014.V. 1., No. 2. P. 38–56. <https://doi.org/10.17323/demreview.v1i5.3173> (In Russ.)
- Aubakirova A. K. Medical - organizational technologies for reducing neonatal mortality in obstetric institutions of the 3rd level. *Medicine*. 2014. No. 5. P. 50-51. (In Russ.)
- Shurova O. A., Pavlov A. V., Kapitonov V. F. et al. Health status of newborns and perinatal mortality in the Krasnoyarsk Territory for 2010-2014. In *the World of Scientific Discoveries*. 3 (75). 2016.S. 72–84. <https://doi.org/10.12731/wsd-2016-3-6> (In Russ.)
- Natsun L. N. Reducing the mortality of children in the perinatal period: the relevance of the task and the territorial specifics of the situation in Russia. *Problems of the development of the territory*. 3 (95). 2018.S. 76–89. <https://doi.org/10.15838/ptd.2018.3.95.5> (In Russ.)
- Dolgikh T.I., Barinov S.V., Kadtsyna T.V., Chekmarev G.V. Epidemiological characteristics of perinatal mortality in the Omsk region. *Epidemiology of Infectious Diseases*. 2013. No. 5. P. 38–42 (In Russ.)
- Vetrov V.V., Ivanov D.O. Influence of routing of pregnant women on indicators of perinatal mortality in the N-region. *Problems of women's health*. 2014.Vol. 9, No. 1. P. 19–22. (In Russ.)
- Stupak V. S. The role of socio-biological factors in the development of perinatal pathology and their prevention. *Problems of standardization in healthcare*. 2013. No. 7–8. S. 8–12 (In Russ.)
- Chuvakova T.K., Abuova I.V., Ivadiyev I.V. Fetal and infant losses in Kazakhstan for the period 2008-2012. Key interventions. *Pediatrics and pediatric surgery in Kazakhstan*. 2013. No. 3. P. 14–17 (In Russ.)
- Ivanov D.O., Aleksandrovich Yu. S., Orel V.I. et al. Infant mortality in the Russian Federation and factors affecting its dynamics. *Pediatrician*. 2017. V. 8., No. 3. P. 5–14. <https://doi.org/10.17816/ped83-14> (In Russ.)
- GBD 2013 Mortality and Causes of Death, Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. - 2014; 385 (9963): 117–71. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(14\)61682-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(14)61682-2)
- Lawn Joy E, Blencowe H, Waiswa P, et al. Stillbirths: rates, risk factors, and acceleration towards 2030. *The Lancet*. 2016; 387 (10018): 587–603. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)00837-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)00837-5)
- Leisher SH, Teoh Zh, Reinebrant H et al. Classification systems for causes of stillbirth and neonatal death, 2009–2014: an assessment of alignment with characteristics for an effective global system. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2016; 16: 269. <https://doi.org/10.1186/s12884-016-1040-7>
- Warland J, Mitchell EA, O'Brien LM. Novel strategies to prevent stillbirth. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*. 2017; 22 (3): 146–152. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2017.01.005>

## Об авторах

- Анжелика Вячеславовна Сергеева** – к. м. н., доцент, доцент кафедры эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины Приволжского исследовательского медицинского университета, 603950, Россия, БОКС-470, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д.10/1. +7-831-439-09-43, +7 (903) 060-39-84, [sergeeva-av2013@yandex.ru](mailto:sergeeva-av2013@yandex.ru). SPIN-код: 5893-8275, AuthorID: 433571 ORCID: 0000-0003-2188-336X.
- Ольга Васильевна Ковалишена** – д. м. н., доцент, заведующий кафедрой эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины Приволжского исследовательского медицинского университета, 603950, Россия, БОКС-470, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д.10/1. +7 (831) 422-13-33, [nn\\_epidemiolog@pimunn.ru](mailto:nn_epidemiolog@pimunn.ru). ORCID: 0000-0002-9595-547X, SPIN-код: 6190-8703, AuthorID: 345416
- Надежда Юрьевна Каткова** – д. м. н., доцент, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии Приволжского исследовательского медицинского университета, 603950, Россия, БОКС-470, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д.10/1. +7 (831) 4657575, [katkova\\_nu@inbox.ru](mailto:katkova_nu@inbox.ru). SPIN-код: 7967-5759, Author ID: 340045.
- Анастасия Александровна Полякова** – студентка 6 курса медико-профилактического факультета Приволжского исследовательского медицинского университета, 603950, Россия, БОКС-470, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д.10/1. +7 (831) 422-13-33, [nastyapolykova@mail.ru](mailto:nastyapolykova@mail.ru).

Поступила: 22.07.2019. Принята к печати: 07.11.2019.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

## About the Authors

- Anzhelika V. Sergeeva** – Cand. Sci. (Med.), associate professor, associate professor of the Department of Epidemiology, Microbiology and Evidence-Based Medicine of Privolzhsky Research Medical University, sqv. Minin and Pozharsky, 10/1, Nizhny Novgorod BOX-470, Russia, 603950. +7-831-439-09-43, +7 (903) 060-39-84, [sergeeva-av2013@yandex.ru](mailto:sergeeva-av2013@yandex.ru).
- Olga V. Kovalishena** – Dr. Sci. (Med.), associate professor, head of the Department of epidemiology, microbiology and evidence-based medicine of Privolzhsky Research Medical University, sqv. Minin and Pozharsky, 10/1, Nizhny Novgorod BOX-470, Russia, 603950. +7 (831) 422-13-33, [nn\\_epidemiolog@pimunn.ru](mailto:nn_epidemiolog@pimunn.ru). SPIN-код: 6190-8703, Author ID: 345416, ORCID: 0000-0002-9595-547X/
- Nadezhda Yu. Katkova** – Dr. Sci. (Med.), associate professor, head of the Department of Obstetrics and Gynecology of Privolzhsky Research Medical University, sqv. Minin and Pozharsky, 10/1, Nizhny Novgorod BOX-470, Russia, 603950. [katkova\\_nu@inbox.ru](mailto:katkova_nu@inbox.ru), +7 (831) 4657575
- SPIN-код: 7967-5759, AuthorID: 340045.
- Anastasia A. Polyakova** – 6th year student of the Medical and Preventive Faculty of Privolzhsky Research Medical University. +7 (831) 422-13-33, [nastyapolykova@mail.ru](mailto:nastyapolykova@mail.ru).

Received: 22.07.2019. Accepted: 07.11.2019.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

## Эпидемиологическая ситуация по шигеллезам в Республике Дагестан и направления совершенствования эпидемиологического надзора

З. Г. Тагирова\*, Н. М.-Г. Зулпукарова, З. М. Даниялбекова

ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Махачкала

### Резюме

**Актуальность.** Острые кишечные инфекции по-прежнему сохраняют в мире свою социальную и медицинскую значимость, при этом происходит снижение заболеваемости хорошо изученными бактериальными инфекциями, такими как сальмонеллез и, особенно шигеллез. **Обсуждение.** С 2006 г. в России заболеваемость бактериальной дизентерией сохраняется тенденцию к снижению, в Республике Дагестан она находится на высоком уровне, превышая более чем в 10 раз среднюю по стране. Болеют в основном дети (до 75%). Случаи шигеллеза регистрируются в течение всего года, сезонный рост заболеваемости в летне-осенний период связан с активностью основных путей передачи возбудителей – водного и пищевого. Главенствующие причины эпиднеблагополучия по шигеллезам в Дагестане определяют: неудовлетворительное состояние системы водоснабжения и санитарно-коммунального благоустройства населенных мест; употреблением пищевой продукции, хранящейся, транспортирующейся и реализующейся в торговой сети с нарушением санитарно-гигиенических требований. Так, в 2017 и 2018 гг. не соответствовали гигиеническим нормативам соответственно по санитарно-химическим показателям 67,1% и 32,69% проб питьевой воды водопроводов, 53,1% и 65,6% водопроводов не отвечали требованиям санитарного законодательства. Об активности эпидемического процесса ОКИ и шигеллезом в республике свидетельствует вспышечная заболеваемость, которая регистрируется ежегодно. Опыт различных территорий страны, в их числе подвергшихся воздействию неблагоприятных природно-климатических явлений (наводнения, паводки, подтопления) показывает высокую эффективность наряду с традиционными мероприятиями, направленными на разрыв механизма передачи возбудителя, вакцинопрофилактики шигеллеза. В Дагестане вакцинация проводится ограничено, в основном в очагах, где более широко для профилактики и лечения используют бактериофаг дизентерийный поливалентный *S. sonnei* и *S. flexneri* 1, 2, 3, 4 и 6 сероваров. В сложившейся ситуации особую актуальность для Республики приобретает оптимизация системы эпидемиологического надзора за шигеллезами, заключающегося в совершенствовании предэпидемической диагностики и эпидемиологического мониторинга мероприятий, направленных на каждое звено эпидемического процесса, включая создание невосприимчивости к возбудителям у отдельных групп населения за счет специфической профилактики. **Заключение.** Постоянная вспышечная заболеваемость дизентерией диктует необходимость наряду с традиционными протвоэпидемическими мероприятиями по прерыванию передачи возбудителя шире проводить вакцинопрофилактику в группах риска. В республике сформировались потенциальные источники шигелл, существует потенциально высокая опасность проявления механизма передачи возбудителя, а также потенциально восприимчивого к возбудителю населения свидетельствует о наличии такой опасности и необходимости всестороннего ее изучения как объекта риск-ориентированного надзора. Таким образом, ключевыми направлениями в совершенствовании эпиднадзора за шигеллезами в Дагестанской Республике должны стать предэпидемическая диагностика в системе риск-ориентированного эпидемиологического надзора. Внедрение современных чувствительных, специфических, стандартизированных методов лабораторной диагностики, позволит эффективно осуществлять риск-ориентированный эпидемиологический надзор, позволяющего выявлять переход факторов риска от потенциальных к реальным, активизирующим эпидемический процесс.

**Ключевые слова:** острые кишечные инфекции, шигеллез, вспышечная заболеваемость, эпидемиологический надзор  
Конфликт интересов не заявлен.

**Для цитирования:** Тагирова З. Г., Зулпукарова Н. М.-Г., Даниялбекова З. М. Эпидемиологическая ситуация по шигеллезам в Республике Дагестан и направления совершенствования эпидемиологического надзора. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2019; 18 (6): 60–64. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-6-60-64>.

### Epidemiological Situation of Shigellosis in the Republic of Dagestan and Directions for Improving Epidemiological Surveillance

ZG Tagirova\*, NM-G Zulpukarova, ZM Daniyalbekova

Dagestan State Medical University, Makhachkala, Dagestan Republic

\* Для переписки: Тагирова Зарема Гаджимирзовна, д. м. н., доцент кафедры инфекционных болезней Дагестанского государственного медицинского университета, 367009, г. Махачкала, ул. Маркова, д. 14. +7 (8722) 55 -01-47, tagirovaz05@mail.ru. © Тагирова З. Г. и др.

\*\* Tagirova Zarema G., Dr. Sci. (Med.), associate professor of the Department of Infectious Diseases of State Medical University, Markov st., 14, Makhachkala, Dagestan Republic 367009. +7 (8722)55 -01-47, tagirovaz05@mail.ru.

**Abstract**

**Relevance.** Acute intestinal infections still retain their social and medical significance in the world, with a reduction in the incidence of well-studied bacterial infections, such as salmonellosis and, especially, shigellosis. **Discussion.** Since 2006, the incidence of bacterial dysentery in Russia has continued to decrease, in the Republic of Dagestan it is at a high level, exceeding more than 10 times the national average. Mostly children are sick (up to 75%). Cases of shigellosis are recorded throughout the year, the seasonal increase in the incidence in the summer and autumn is associated with the activity of the main transmission pathogens – water and food. The main causes of epidemiological well-being for schigellosis in Dagestan are determined by: poor state of the water supply system and sanitary and communal improvement of populated areas; the use of food products stored, transported and sold in the distribution network in violation of sanitary and hygienic requirements. So, in 2017 and 2018 – 67.1% and 32.69% of drinking water samples of water pipelines did not meet hygienic standards, respectively, in terms of sanitary and chemical indicators, 53.1% and 65.6% of water pipelines did not meet the requirements of sanitary legislation. The flare incidence, which is recorded annually, indicates the activity of the epidemic process of acute intestinal infections and shigellosis in the republic. The experience of various territories of the country, including those affected by adverse environmental and climatic phenomena (floods, floods, flooding), shows high efficiency along with traditional measures aimed at breaking the transmission mechanism of the pathogen, Shigellosis vaccine prophylaxis. In Dagestan, vaccination is limited, mainly in foci, where bacteriophage polyvalent dysentery *S. sonnei* and *S. flexneri* 1, 2, 3, 4, and 6 serotypes are used more widely for prevention and treatment. In this situation, the optimization of the system of epidemiological surveillance of shigellosis, which consists in improving the pre-epidemic diagnosis and epidemiological monitoring of measures aimed at each link in the epidemic process, including the creation of immunity to pathogens in individual population groups due to specific prevention, is of particular relevance to the Republic. **Conclusion.** The constant flare incidence of dysentery dictates the need, along with traditional measures to interrupt the transmission of the pathogen, to carry out vaccine prophylaxis more widely in risk groups. Potential sources of shigella have formed in the republic; there is a potentially high risk of the mechanism of transmission of the pathogen, as well as the population potentially susceptible to the pathogen, indicating the presence of such a danger and the need for its comprehensive study as an object of risk-oriented surveillance. Thus, the key directions in improving the surveillance of shigellosis in the Dagestan Republic should be pre-epidemic diagnosis in a risk-based epidemiological surveillance system. The introduction of modern sensitive, specific, standardized methods of laboratory diagnostics will make it possible to effectively carry out risk-oriented epidemiological surveillance, which makes it possible to identify the transition of risk factors from potential to real, activating the epidemic process.

**Key words:** acute intestinal infections, shigellosis, surveillance, epidemiological control

No conflict of interest to declare.

**For citation:** Tagirova ZG, Zulpukarova NM-G, Daniyalbekova ZM. Epidemiological Situation of Shigellosis in the Republic of Dagestan and Directions for Improving Epidemiological Surveillance. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019; 18 (6): 60–64 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-6-60-64>.

Острые кишечные инфекции (ОКИ) по-прежнему сохраняют в мире свою социальную и медицинскую значимость [1–3]. На фоне общей тенденции к росту ОКИ вирусной этиологии наблюдается снижение заболеваемости хорошо изученными бактериальными инфекциями, такими как сальмонеллез и, особенно шигеллез [4–6].

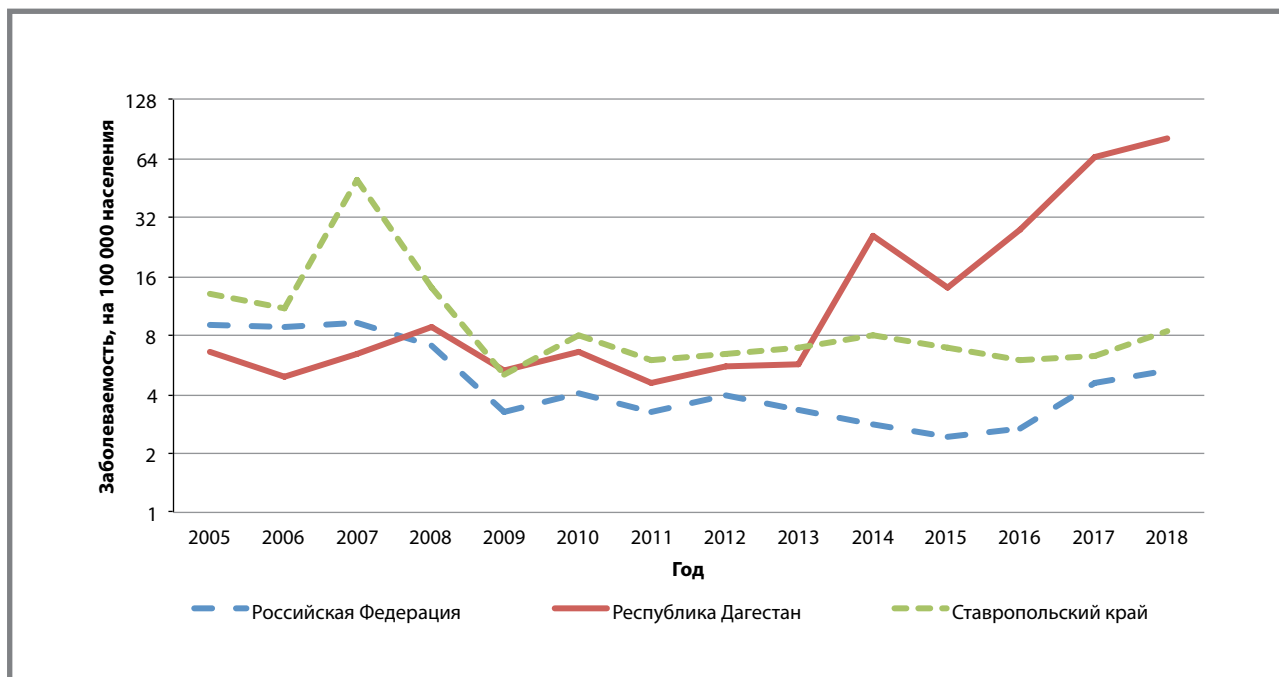
В целом в России с 2006 г. сохраняется тенденция к снижению заболеваемости бактериальной дизентерией, в Республике Дагестан эта тенденция не прослеживается (рис. 1). В последние годы (2017 г., 2018 г.) заболеваемость дизентерией в республике значительно выше, чем в среднем по Российской Федерации – 65, 93 и 81,72 на 100 тыс. населения, в среднем в РФ – 4,54 и 5,27 на 100 тыс. населения соответственно (см. рис. 1) [7]. Среди заболевших преобладают дети, на долю возрастных групп: до двух лет в среднем приходится до 47%. до 17 лет – до 75% случаев дизентерии.

Случаи шигеллеза регистрируются в течение всего года, сезонный рост заболеваемости в летне-осенний период связан с активностью основных путей передачи возбудителей – водного и пищевого.

Среднегодовалый показатель заболеваемости, обусловленной *S. flexneri*, составляет около 30 на 100 тыс. населения, что в 5 раз выше уровня регистрируемой заболеваемости в целом в Российской Федерации и почти в 7 раз в расположенном рядом Ставропольском крае. В структуре штаммов, выделенных в республике в последние три десятилетия, преобладала шигелла Флекснера серовара 2а, удельный вес которой варьировал в разные годы от 71,4 до 89,5% [8].

Об активности эпидемического процесса ОКИ и шигеллезом в республике свидетельствует вспышечная заболеваемость, которая регистрируется ежегодно. Особенно показательна вспышка ОКИ 2016 г. в г. Махачкале. В период вспышки было госпитализировано в инфекционные стационары 1296 человек, из них 392 взрослых (30,2%) и 904 ребенка (69,7%). Водный путь передачи возбудителей инфекции был установлен в 57% случаев, пищевой – в 24,8%, контактный – в 15%, и в 3,2% – случаев путь передачи возбудителя установить не удалось. Анализ этиологической структуры в период вспышки показал, что она, в основном, была вызвана *S. sonnei* – 69,6%. Причиной, способствовавшими ухудшению ситуации, послужили

Рисунок 1. Динамика заболеваемости шигеллезами в Республике Дагестан в 2005–2018 гг.



неблагоприятные метеорологические условия, выразившиеся в обильных осадках в виде ливневых дождей, с подтоплением отдельных улиц г. Махачкалы и ограничением подачи воды в жилые дома [9]. Климатогеографические особенности Республики Дагестан создают благоприятные температурно-влажностные условия для сохранения шигеллами своих патогенных свойств. Эта особенность шигелл Зонне ярко проявила себя в период вспышки.

Вспышки шигеллеза в 2017, 2018 и 2019 гг. не были столь масштабны как в 2016 г., основной путь заражения был водный.

Важно отметить, в рамках Федерального проекта «Чистая вода» Правительством Республики Дагестан принята «Региональная программа «Повышение качества водоснабжения Республики Дагестан», в соответствии с которой, на период с 2019 по 2024 гг. предусмотрены мероприятия по улучшению водоснабжения г. Махачкалы и прилегающих поселков [10].

Изменение эпидемиологических проявлений шигеллезозов на территориях с высокими рисками заболеваемости, в частности возможность передачи одного вида возбудителя одновременно водным, пищевым и/или контактным путем передачи, приводит к осознанию необходимости пересмотра тактики проводимых профилактических мероприятий. В этой связи наряду с традиционными мероприятиями, направленными на разрыв механизма передачи возбудителя, на некоторых территориях Российской Федерации стала применяться вакцинопрофилактика шигеллеза [11 12].

К примеру, в Самарской области в эпидемических очагах среди восприимчивой прослойки

населения активно используется специфическая профилактика [13]. Против дизентерии Зонне прививаются дети и взрослые из групп повышенного риска инфицирования (лица, работающие в сфере общественного питания, находящиеся в условиях компактного проживания, отъезжающие в оздоровительные лагеря и т. д.). Благодаря вакцинации детей и персонала в период проведения летних оздоровительных компаний, сотрудников закрытых учреждений психоневрологического профиля, а также пансионатов стационарного социального обслуживания лиц пожилого возраста не отмечается ни одного случая заболевания. Такая профилактическая тактика применяется и в других регионах России, например, в Москве, Свердловской области, Краснодарском крае. Данные ряда исследований доказывают положительное влияние иммунопрофилактики декретированных лиц на активность эпидемического процесса в масштабах регионов [14]. Так, на территории Ставропольского края, граничащей с Дагестаном, эффект от вакцинации получен при купировании вспышек, а также при мероприятиях по предупреждению формирования вторичных очагов в организованных коллективах. Здесь, начиная с 2008 г., проводится ежегодная иммунизация лиц из групп риска – работников молокоперерабатывающих предприятий, пищеблоков санаториев, лечебно-профилактических учреждений, детских организованных коллективов, в том числе летних оздоровительных, а также учреждений социального обеспечения [15].

Следует отметить, что эффективность вакцинации была подтверждена и на территориях Российской Федерации, подвергшихся воздействию

неблагоприятных природно-климатических явлений (наводнения, паводки, подтопления) [16].

В Дагестане вакцинация проводится ограничено, в основном в очагах, где более широко для профилактики и лечения используют бактериофаг дизентерийный поливалентный *S. sonnei* и *S. flexneri* 1, 2, 3, 4 и 6 сероваров.

Клинические проявления шигеллезов отличаются значительным многообразием и предполагается, что истинное число случаев в 10 раз и более превышает регистрируемую заболеваемость [17]. К числу актуальных проблем эпиднадзора в Республике следует отнести повышение качества лабораторной диагностики. Так, показано, что использование комплекса традиционных методов диагностики (бактериологический, серологический, иммуноферментный анализ) и современных (полимеразная цепная реакция) позволяет увеличить процент этиологической расшифровки диагноза в 2,5 раза – с 30,5 до 81,5% [18].

Главенствующие причины эпиднеблагополучия по ОКИ и, в частности, шигеллезам в Дагестане определяют: неудовлетворительное состояние системы водоснабжения и санитарно-коммунального благоустройства населенных мест; употреблением пищевой продукции, хранящейся, транспортирующей и реализующейся в торговой сети с нарушением санитарно-гигиенических требований [8]. Так, в 2017 и 2018 гг. не соответствовали гигиеническим нормативам соответственно по санитарно-химическим показателям 67,1% и 32,69% проб питьевой воды водопроводов, 53,1% и 65,6% водопроводов не отвечали требованиям санитарного законодательства [8].

Анализ данных социально-гигиенического мониторинга качества питьевой воды за 10 месяцев 2019 г. свидетельствует о наличии эпидемических рисков возникновения вспышек инфекционных и неинфекционных заболеваний [10]. Качество питьевой воды, по данным мониторинга, не соответствует норме по показателям микробного загрязнения воды на 11,0% (в 2018г. – 10,8%), в том числе по прилегающим поселкам г. Махачкалы (Ленинкент, Сулак, Шамхал, Семендер, с. Богатыревка, Красноармейское, Шамхал-Термен, Новый Хушет, Тарки) [10].

В сложившейся ситуации особую актуальность для Республики приобретает оптимизация системы эпидемиологического надзора за шигеллезами, заключающегося в совершенствовании предэпидемической диагностики и эпидемиологического мониторинга мероприятий, направленных на каждое звено эпидемического процесса, включая создание невосприимчивости к возбудителям у отдельных групп населения за счет специфической профилактики (см. выше) [8].

Предэпидемическая диагностика нацелена на выявление предпосылок и предвестников осложнения эпидемической ситуации. Основные предпосылки способны обусловить возникновение или активизацию эпидемического процесса (аварии на сетях водоснабжения и канализации,

ухудшение качества питьевой воды; повышение заболеваемости ОКИ на соседних территориях; другие факторы, способные привести к резкому ухудшению коммунального обслуживания и социально-бытового устройства населения) [19]. Предвестники осложнения эпидемической ситуации – признаки начавшейся активизации эпидемического процесса ОКИ:

- регистрация случаев заболеваний ОКИ, число которых превышает среднемноголетний уровень в холодный период года;
- регистрация небольших эпидемических очагов ОКИ (преимущественно легкого течения) с групповой заболеваемостью в детских организованных коллективах;
- регистрация случаев ОКИ с тяжелым клиническим течением (водная диарея), в первую очередь среди детей до 1 года [19].

Анализ этиологической структуры шигелл (отслеживание смены доминирующего возбудителя или приобретение им новых свойств, например, полирезистентности к антибиотикам и пр.) невозможен без мониторинг биологических свойств шигелл в рутинном эпиднадзоре. Данные мониторинга о видовой и сероварной принадлежности шигелл их фено- и генотипических свойств важны для расследования эпидемиологических вспышек и для прогнозирования осложнения эпидемиологической ситуации.

Создание риск-ориентированных систем эпидемиологического надзора предусматривает четкое обоснование параметров, позволяющих выявить предпосылки и предвестники осложнения ситуации [20].

### Заключение

Постоянная вспышечная заболеваемость дизентерией диктует необходимость наряду с традиционными протвояэпидемическими мероприятиями по прерыванию передачи возбудителя шире проводить вакцинопрофилактику в группах риска.

В республике сформировались потенциальные источники шигелл, существует потенциально высокая опасность проявления механизма передачи возбудителя, а также потенциально восприимчивого к возбудителю населения свидетельствует о наличии такой опасности и необходимости всестороннего ее изучения как объекта риск-ориентированного надзора.

Таким образом, ключевыми направлениями в совершенствовании эпиднадзора за шигеллезами в Дагестанской Республике должны стать предэпидемическая диагностика в системе риск-ориентированного эпидемиологического надзора. Внедрение современных чувствительных, специфичных, стандартизированных методов лабораторной диагностики, позволит эффективно осуществлять риск-ориентированный эпидемиологический надзор, позволяющего выявлять переход факторов риска от потенциальных к реальным, активизирующим эпидемический процесс.



Литература

1. World Gastroenterology Organization. Acute diarrhea in adults and children: a global perspective. // *Global Guidelines*. 2012. Доступно по <http://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/acute-diarrhea-english-2012.pdf>. Ссылка активна на 21.07.2015.
2. Batz MB, Hoffmann S, Morris JG. Ranking the disease burden of 14 pathogens in food sources in the United States using attribution data from outbreak investigations and expert elicitation. *J Food Prot*. 2012; 75 (7): 1278–91.
3. Cherepanova EA, Goliusov AA, Linok AV et al. Modern characteristics and tendencies of diarrheal infections epidemic process in Russia. // *Инфекция и иммунитет*. 2018. Т. 8. № 4. С. 505.
4. Миндлина А. Я. Пути оптимизации эпидемиологического надзора за антропонозами с фекально-оральным механизмом передачи. // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2012. № 4. С. 16–20.
5. Филатов Н. Н., Линок А. В., Файзулов Е. Б. Некоторые особенности проявления эпидемического процесса при острых кишечных инфекциях в Москве. // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2016. № 1. С. 17–21.
6. Савинов В. С., Лыткина И. Н., Филатов Н. Н. и др. Современная эпизоотолого-эпидемиологическая ситуация по сальмонеллезам в Москве. // *Инфекционные болезни*. 2011. Т. 9. № 51. С. 321–322.
7. <http://iminfin.ru/areas-of-analysis/health/perchen-zabolevanij?territory=1>.
8. Тагирова З. Г. Современный этап изучения шигеллезов: эпидемиология, этиология, клиническое течение, терапия. Автореф. дисс. ... д. м. н. Москва. 2018. [http://05.rosпотребнадзор.ru/epidemiologic\\_situation/](http://05.rosпотребнадзор.ru/epidemiologic_situation/).
9. [http://05.rosпотребнадзор.ru/rss\\_all/-/asset\\_publisher/Kq6J/content/id/1825023-1](http://05.rosпотребнадзор.ru/rss_all/-/asset_publisher/Kq6J/content/id/1825023-1).
10. Миндлина А. Я. Эпидемиологические особенности антропонозных инфекций с разным механизмом передачи и различной степенью управляемости на современном этапе. // *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2012; 4 (65): 42–48.
11. Черепанова Е. А., Симонова Е. Г., Раичич Р. Р. и др. Оценка эпидемиологического риска в системе надзора за актуальными для Российской Федерации острыми кишечными инфекциями. // *Здоровье населения и среда обитания*. 2018. № 3 (300). С. 23–28.
12. Сергеева Н. М., Галимова Р. Р., Спиридонов А. М. и др. Современный подход к использованию средств специфической защиты в предупреждении заболеваемости острыми кишечными инфекциями на территории Самарской области. // *Инфекция и иммунитет*. 2012. Т. 2, № 1–2. С. 10.
13. Осипова С. Н., Романенко В. В., Юровских А. И. и др. Иммунизация против шигеллеза Зонне эпидемиологически значимых групп населения в Свердловской области и влияние ее на эпидемиологический процесс. // *Инфекция и иммунитет*. 2012. Т. 2, № 1–2. С. 47–48.
14. Ковальчук И. В., Ермаков А. В., Балабан О. А. и др. Опыт использования вакцины Шигеллвак для профилактики дизентерии Зонне в Ставропольском крае. // *Инфекция и иммунитет*. 2012. Т. 2, № 1–2. С. 103.
15. Апарин П. Г., Каира А. Н., Клиндухов В. П. и др. Заболеваемость шигеллезами в Российской Федерации в 2012–2013 гг. и вакцинопрофилактика дизентерии Зонне на территориях, пострадавших от наводнения. // *Дальневосточный журнал инфекционной патологии*. 2014. № 24. С. 85.
16. Scallan E, Hoekstra RM, Angulo FJ et al. Foodborne Illness Acquired in the United States—Major Pathogens. *Emerging infectious diseases*. 2011; 17 (1): 7–15.
17. Малеев В. В., Горелов А. В., Усенко Д. В. и др. Актуальные вопросы острых кишечных инфекций. // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2014. № 1. С. 4–8.
18. СП 3.1.3108-13. Профилактика острых кишечных инфекций.
19. Симонова Е. Г., Сергеевич В. И. Предэпидемическая диагностика в системе риск-ориентированного эпидемиологического надзора над инфекционными болезнями. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2018; 17 (5): 31–37.

References

1. World Gastroenterology Organization. Acute diarrhea in adults and children: a global perspective. *Global Guidelines*. 2012. Доступно по <http://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/acute-diarrhea-english-2012.pdf>.
2. Batz MB, Hoffmann S, Morris JG. Ranking the disease burden of 14 pathogens in food sources in the United States using attribution data from outbreak investigations and expert elicitation. *J Food Prot*. 2012; 75 (7): 1278–91.
3. Cherepanova EA, Goliusov AA, Linok AV et al. Modern characteristics and tendencies of diarrheal infections epidemic process in Russia. *Infection and Immunity*. 2018; 8 (4): 505.
4. Mindlina AYa Ways to optimize epidemiological surveillance of anthroponoses with fecaloral mechanism of transmission. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2012; 4: 16–20 (In Russ.).
5. Filatov NN, Linkok AV, Fayzuloev EB. Some features of the manifestations of the epidemic process in acute intestinal infections in Moscow. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2016; 1: 17–21 (In Russ.).
6. Savinov VS, Lytkina IN, Filatov NN et al. The modern epizootiological and epidemiological situation of salmonellosis in Moscow. *Infectious Diseases*. 2011; 9 (S1): 321–322 (In Russ.).
7. <http://iminfin.ru/areas-of-analysis/health/perchen-zabolevanij?territory=1> (In Russ.).
8. Tagirova ZG. The current stage of the study of shigellosis: epidemiology, etiology, clinical course, therapy. Abstract. diss. Dr. Sci. (Med.). Moscow. 2018 (In Russ.). [http://05.rosпотребнадзор.ru/epidemiologic\\_situation/](http://05.rosпотребнадзор.ru/epidemiologic_situation/) (In Russ.).
9. [http://05.rosпотребнадзор.ru/rss\\_all/-/asset\\_publisher/Kq6J/content/id/1825023-1](http://05.rosпотребнадзор.ru/rss_all/-/asset_publisher/Kq6J/content/id/1825023-1) (In Russ.).
10. Mindlina AYu. Epidemiological features of anthroponous infections with different transmission mechanisms and varying degrees of controllability at the present stage. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2012; 4 (65): 42–48 (In Russ.).
11. Cherepanova EA, Simonova EG, Raichich RR et al. Assessment of the epidemiological risk in the surveillance system for acute intestinal infections relevant to the Russian Federation. *Public health and habitat*. 2018; 3 (300): 23–28 (In Russ.).
12. Sergeeva NM, Galimova RR, Spiridonov AM et al. A modern approach to the use of specific protection in preventing the incidence of intestinal infections in the Samara region. *Infection and Immunity*. 2012; 2 (1–2): 10 (In Russ.).
13. Osipova SN, Romanenko VV, Yurovskikh AI et al. Immunization against Sonne shigellosis of epidemiologically significant population groups in the Sverdlovsk region and its effect on the epidemiological process. *Infection and Immunity*. 2012; 2 (1–2): 47–48 (In Russ.).
14. Kovalchuk IV, Ermakov AV, Balaban OA et al. Experience in using Shigellvak vaccine for the prevention of Sonne dysentery in the Stavropol Territory. *Infection and Immunity*. 2012; 2 (1–2): 103 (In Russ.).
15. Aparin P.G., Cairo A.N., Klindukhov V.P., et al. Incidence of shigellosis in the Russian Federation in 2012–2013. and vaccine prophylaxis of Sonne dysentery in flood-affected areas. *Far Eastern Journal of Infectious Pathology*. 2014. No. 24. P. 85 (In Russ.).
16. Scallan E, Hoekstra RM, Angulo FJ et al. Foodborne Illness Acquired in the United States—Major Pathogens. *Emerging infectious diseases*. 2011; 17 (1): 7–15.
17. Maleev V.V., Gorelov A.V., Usenko D.V. et al. Actual issues of acute intestinal infections. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2014. No. 1. P. 4–8. СП 3.1.3108-13 (In Russ.).
18. Sanitary rules 3.1.3108-13. Prevention of acute intestinal infections (In Russ.).
19. Simonova EG, Sergevin VI. Pre-Epidemic Diagnosis in the System Risk-Oriented Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2018; 17 (5): 31–37 (In Russ.).

Информация об авторах

- **Зарема Гаджимирзиевна Тагирова** – д. м. н., доцент кафедры инфекционных болезней Дагестанского государственного медицинского университета, 367009, г. Махачкала, ул. Маркова, д. 14. +7 (8722) 55-01-47, tagirovaz05@mail.ru.
- **Нажават Магомед-Гереевна Зулпукарова** – к. м. н., доцент, заведующая кафедрой эпидемиологии Дагестанского государственного медицинского университета, главный внештатный эпидемиолог Минздрава Республики Дагестан, 367000, г. Махачкала, пл. Ленина 1. +7 (8722) 67-49-03.
- **Заира Мутагировна Даниялбекова** – к. м. н., доцент кафедры инфекционных болезней Дагестанского государственного медицинского университета, 367000, г. Махачкала, пл. Ленина 1. +7 (8722) 67-49-03.

Поступила: 16.05.2019. Принята к печати: 05.11.2019.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Information about authors

- **Zarema G. Tagirova** – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Infectious Diseases of State Medical University, Markov st., 14, Makhachkala, Dagestan Republic, 367009. +7 (8722) 55-01-47, tagirovaz05@mail.ru.
- **Najavat M.-G. Zulpukarova** – Cand. Sci. (Med.), associate professor of the Department of Epidemiology of State Medical University, Chief freelance epidemiologist of the Ministry of Healthcare of the Republic Dagestan, 1 Lenina sq., Makhachkala, 367000, Russian Federation. + 7 (8722) 67-49-03.
- **Zaira M. Daniyalbekova** – Cand. Sci. (Med.), associate professor of the Department of Infectious Diseases of State Medical University, 1 Lenina sq., Makhachkala, 367000, Russian Federation. + 7 (8722) 67-49-03

Received: 16.05.2019. Accepted: 05.11.2019.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

## Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Современная иммунопрофилактика: вызовы, возможности, перспективы»

All-Russian scientific-practical conference with international participation «Modern immunization: challenges, possibilities, perspectives»

17–18 октября 2019 г. в Москве состоялась первая Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Современная иммунопрофилактика: вызовы, возможности, перспективы».

Проведение научного форума было инициировано Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, организовано Центральным НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора при содействии Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов и Национального научного общества инфекционистов.

В работе Конференции приняли участие более 1500 человек (педиатров, терапевтов, врачей общей практики, инфекционистов, эпидемиологов, специалистов в области организации здравоохранения и др.) из 78 регионов Российской Федерации и зарубежных стран (Республики Белоруссия, Турецкой Республики, Республики Казахстан, Республики Узбекистан) и Всемирной организации здравоохранения.

В ходе Конференции состоялись Пленарное и 16 секционных заседаний, заслушано более 100 докладов. Основные вопросы, обсужденные на Конференции:

- эпидемиологическая ситуация в мире и России, современные технологии эпидемиологического надзора за вакциноуправляемыми инфекциями и иммунопрофилактикой;
- организация вакцинации населения: современные подходы с учетом международного опыта;
- опыт реализации и перспективы развития национального и региональных календарей профилактических прививок;
- современные подходы к иммунопрофилактике отдельных инфекций;
- обеспечение безопасности иммунизации, вопросы надзора за неблагоприятными последствиями иммунизации;
- развитие производства иммунобиологических препаратов в Российской Федерации;
- противодействие антивакцинальной пропаганде.

Конференция стала местом проведения двух Круглых столов: «О реализации методических рекомендаций по выявлению, расследованию и профилактике побочных реакций после иммунизации» и «Иммунизация – стратегия на всю жизнь», вызвавших активную дискуссию и живое обсуждение насущных проблем вакцинопрофилактики.

В рамках Конференции было проведено заседание Проблемной комиссии Ученого совета

Роспотребнадзора «Профилактика инфекций, управляемых средствами вакцинопрофилактики».

Участники Конференции подчеркнули, что организация и проведение иммунопрофилактики в РФ в настоящий момент регламентируются Федеральным Законом от 17.09 1998 г. № 157-ФЗ «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней», Национальным календарем профилактических прививок и Календарем прививок по эпидемическим показаниям, санитарно-эпидемиологическими правилами и методическими рекомендациями позволяют обеспечить один из высоких в мире уровней охвата бесплатными для населения профилактическими прививками.

Вместе с тем, в РФ актуальным остается вопрос об иммунопрофилактике инфекционных заболеваний у взрослых, в том числе по социальным и медицинским показаниям, а также лиц, занятых в определенных сферах деятельности. Иммунизация населения в рамках Календаря прививок по эпидемическим показаниям является финансовым обязательством регионов и проводится в соответствии с постановлениями главных государственных санитарных врачей субъектов, в основном, против природно-очаговых инфекций. Финансирование мероприятий для данных целей и расширение перечня используемых вакцин за счет бюджетов субъектов и иных источников крайне ограничено.

Участниками Конференции отмечено, что совершенствование действующего Национального календаря профилактических прививок должно осуществляться как через оптимизацию существующих схем иммунизации, так и через расширение контингентов, подлежащих профилактическим прививкам. Это предполагает создание рекомендаций и целевых календарей для взрослых, в том числе для определенных профессиональных групп.

Для разработки нормативной документации, выделения адекватного финансирования, внедрения эффективной вакцинопрофилактики, необходимо участие и взаимодействие федеральных, региональных, отраслевых, корпоративных структур, национальных научных сообществ.

Участники Конференции подтверждают:

- важность иммунизации как одного из самых эффективных и экономически рентабельных профилактических мероприятий по сохранению здоровья населения и обеспечения активного долголетия;
- огромный вклад иммунизации в достижение глобальных целей общественного здравоохранения,

## Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

в частности, в снижение заболеваемости, инвалидности, смертности на протяжении всей жизни человека.

Участники Конференции выразили озабоченность тем, что, несмотря на достигнутые успехи, не достигнуты элиминация кори и ликвидация вакциноассоциированного полиомиелита из-за неполного охвата плановой вакцинацией коревой и инактивированной полиомиелитной вакциной на уровне каждого муниципального образования. Не все дети и взрослые имеют возможность доступа к новым и усовершенствованным вакцинам, зарегистрированным в Российской Федерации в установленном законодательством порядке. В этой связи участники Конференции подчеркнута важность:

- совершенствования нормативно-методического обеспечения вакцинопрофилактики, в том числе разработки федеральных клинических рекомендаций по специфической профилактике отдельных инфекционных болезней, включая принципы «догоняющей» и сочетанной иммунизации, а также формирования индивидуального графика вакцинации;
- разработки методических рекомендаций по формированию приверженности населения к иммунопрофилактике;
- внедрения современных технологий эпидемиологического надзора за вакциноуправляемыми инфекциями и вакцинопрофилактикой, в том числе молекулярно-генетических методов, ГИСТехнологий, а также математического моделирования эпидемического процесса;
- внедрения методических рекомендаций по мониторингу побочных проявлений после иммунизации, разработанных на основе руководства ВОЗ и утвержденных в 2019 году;
- проведения на постоянной основе мониторинга социально-экономической значимости вакциноуправляемых инфекций как критерия эффективности вакцинопрофилактики для своевременного принятия управленческих решений по коррекции тактики иммунизации;
- создания в рамках информатизации здравоохранения электронной базы данных о вакцинации, заболеваемости вакциноуправляемыми инфекциями и побочным проявлениям после иммунизации, внедрения электронного прививочного сертификата;
- изучения факторов, способствующих и препятствующих использованию медицинских услуг по вакцинации, разработке и реализации адресных стратегий, направленных на стимулирование спроса на иммунизацию;
- внедрения передовых технологий обеспечения безопасности инъекций;
- модернизации оборудования для хранения и транспортирования иммунобиологических лекарственных препаратов в условиях «холодовой цепи», включая средства контроля температуры.

Участники Конференции, обращаясь к Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Министерству здравоохранения, Министерству промышленности и торговли Российской Федерации, отмечают настоятельную необходимость:

- внедрения в Национальный календарь прививок и календарь вакцинации по эпидемическим показаниям таких нозологических форм, как ротавирусная, ветряная оспа и папилломавирусная инфекция;
- совершенствования стратегии и тактики иммунизации детей и взрослых против таких бактериальных инфекций, как пневмококковая, менингококковая, Hib-инфекция и коклюш в целях не только снижения заболеваемости и смертности от этих инфекций детского и взрослого населения, но и профилактики формирования антибиотикорезистентности;
- организации мониторинга своевременности иммунизации новорожденных детей в роддомах против гепатита В и туберкулеза, как основной меры профилактики передачи инфекции от матери к плоду;
- предупреждения развития хронического гепатита В и туберкулеза, а также организации мониторинга распространения HBsAg среди детей и «догоняющей» и «подчищающей» иммунизации против гепатита В детей первого года жизни и более старших возрастных групп соответственно;
- расширения практики применения комбинированных вакцин в целях повышения охвата вакцинацией детей первых лет жизни; приверженности родителей иммунопрофилактике, благодаря снижению инъекционной нагрузки на ребенка за одно посещение прививочного кабинета и оптимизации графика вакцинации, обеспечивающего проведение прививок ротавирусной и пневмококковой конъюгированной вакцинами;
- организации в Российской Федерации производства полного цикла поливалентных пневмококковой, менингококковой конъюгированных вакцин, ротавирусной и папилломавирусной вакцин, вакцины против вируса *Varicella zoster*, комбинированных пяти- и шестикомпонентных вакцин с бесклеточным коклюшным, Hib-компонентом и инактивированной вакциной против полиомиелита, а также квадριвалентной вакцины против гриппа;
- использования при создании отечественных вакцин данных об актуальной антигенной структуре возбудителей, циркулирующих на территории страны;
- распределения адекватных кадровых и финансовых ресурсов для достижения целей: обеспечения качества и эффективности программы иммунизации;
- внедрения стратегии «Иммунизация на протяжении жизни», рекомендованной ВОЗ и реализуемой в большинстве стран Евросоюза, в стратегию развития вакцинопрофилактики в Российской Федерации до 2035 г.

Участники Конференции высоко оценили научно-методический уровень и организацию проведения форума, определившие новые научные тренды в иммунопрофилактике, а также высказали пожелание о ежегодном характере проведения такого мероприятия в связи с актуальностью проблемы.

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-6-67-74>

## Оценка опыта внедрения вакцинопрофилактики ветряной оспы в региональные календари прививок субъектов Российской Федерации

М. А. Барышев\*<sup>1</sup>, О. П. Чернявская<sup>2</sup>, Т. С. Салтыкова<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Филиал ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в городе Москве»

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» (Сеченовский университет), Минздрав России

<sup>3</sup> ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва

### Резюме

**Актуальность.** Ветряная оспа продолжает оставаться распространенной детской инфекцией, однако при этом ее опасность недооценивается как в нашей стране, так и во всем мире. Ежегодно в Российской Федерации ею заболевают около 800 тыс. человек, половина из которых дети 3–6 лет. По экономическому ущербу от инфекционных и паразитарных заболеваний ветряная оспа в России занимает 2–3 место на протяжении одиннадцати лет (2007–2017 гг.). **Цель.** Обосновать целесообразность включения вакцинопрофилактики ветряной оспы в Национальный календарь профилактических прививок Российской Федерации на основании опыта внедрения вакцинации в региональные календари. **Материалы и методы.** Использован описательный эпидемиологический метод – ретроспективный эпидемиологический анализ. Материалами для исследования являлись: форма № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» за 2007–2017 гг.; государственные доклады «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации» за 2016, 2017 гг.; научные публикации по исследуемой проблеме на русском и английском языках. Для обработки результатов исследования применяли программу «Microsoft Excel», метод ретроспективного эпидемиологического анализа. **Результаты и обсуждение.** Установлено, что в регионах, внедривших в Календарь прививок вакцинопрофилактику ветряной оспы, заболеваемость имеет тенденцию к снижению, как минимум на 3,1%, в отличие от регионов, в календарях которых она отсутствует, и где заболеваемость каждый год растет в среднем на 2,8%. Анализ опыта использования плановой вакцинации в других странах показал свою эффективность, что отражается в снижении заболеваемости до спорадического уровня. Заболеваемость ветряной оспой в 2017 г. по регионам Российской Федерации, где вакцинация включена в региональный календарь прививок, ниже на 75%, чем в среднем по стране. Анализ опыта внедрения вакцинопрофилактики ветряной оспы в других странах наглядно показывает, что данный метод борьбы с этой инфекцией позволяет значительно снизить заболеваемость, а также сократить экономический ущерб (США – 0,9 млрд долларов, Япония – 36,2 млрд йен). **Заключение.** Вакцинопрофилактика ветряной оспы на примере регионов РФ, ее внедривших, и других стран наглядно показывает, что данный метод борьбы позволяет значительно снизить заболеваемость и в разы сократить экономический ущерб от этой инфекции. Учитывая это, в Российской Федерации назрела необходимость рассмотрения вопроса о включении вакцинации против ветряной оспы в Национальный календарь профилактических прививок.

**Ключевые слова:** заболеваемость, ветряная оспа, профилактика, вакцинация, вакцинопрофилактика, Национальный календарь прививок, региональный календарь прививок

Конфликт интересов не заявлен.

**Для цитирования:** Барышев М. А., Чернявская О. П., Салтыкова Т. С. Оценка опыта внедрения вакцинопрофилактики ветряной оспы в региональные календари прививок субъектов Российской Федерации. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2019; 18 (6): 67–74. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-6-67-74>.

### Experience of the Varicella Vaccine Introduction into Regional Vaccination Schedule of the Russian Federation

MA Baryshev\*<sup>1</sup>, OP Chernyavskaya<sup>2</sup>, TS Saltykova<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Center of hygiene and epidemiology in the city of Moscow

<sup>2</sup>First Moscow State Medical University named I. M. Sechenov Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenov University)

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

\* Для переписки: Барышев Михаил Алексеевич, врач-эпидемиолог Центра гигиены и эпидемиологии в городе Москве, Россия, 123317, Москва, Красногвардейский бульвар, д. 17, стр. 1. +7 9857526564, m.a.baryshev@gmail.com. ©Барышев М. А. и др.

\*\* For correspondence: Baryshev Mikhail A., epidemiologist of Center for Hygiene and Epidemiology in the City of Moscow, Krasnogvardeisky Boulevard, 17/1, Moscow, 123317, Russia. +7 9857526564, m.a.baryshev@gmail.com. ©Baryshev MA et al.

**Abstract**

**Subject.** *Varicella continues to be a common childhood infection, but thereof danger is underestimated in our country and around the world. About 800 thousand people get sick every year in the Russian Federation, half of whom are children 3–6 years old. In addition, for economic damage from infectious and parasitic diseases, varicella in the Russian Federation occupies 2–3 place for eleven years.*

**Objectives.** *To substantiate the need to introduce varicella vaccine into the National immunization schedule of the Russian Federation based on the experience of introducing vaccination into regional schedules. **Materials and Methods.** The descriptive epidemiological method was used – a retrospective epidemiological analysis. Materials for the study were: Form № 2 «Information about infectious and parasitic diseases» for 2007–2017; State reports «On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation» for 2016, 2017; scientific publications on the studied issue in Russian and English. The program «Microsoft Excel» was used to process the research data. **Results.** In regions in which varicella vaccination is introduced into regional immunization schedules, the incidence of infection tends to decrease at least to 3,1%, in contrast to regions where it is not introduced and there the incidence is increasing every year to 2,8%. The experience of using mass vaccination in other countries has shown its effectiveness, what is observed by decrease the incidence to a sporadic level. **Discussion.** The incidence of varicella in 2017 by region of the Russian Federation, where vaccination is included into regional immunization schedule, is 75% lower than the national average. Analysis of varicella vaccination introduction experience in other countries clearly shows that this method of combating varicella can significantly reduce the incidence, as well as reduce economic damage (US – 0.9 billion dollars, Japan – 36.2 billion yen). **Conclusion.** The vaccine prophylaxis of varicella clearly shows that this method of combating this infection can significantly reduce the incidence and at times reduce the economic damage from infection. With this in mind, the need to consider the inclusion of varicella vaccination in the Russian Federation National Schedule of Vaccinations.*

**Keywords:** *incidence, varicella, prevention, vaccination, National immunization schedule, regional immunization schedule*  
No conflict of interest to declare.

**For citation:** *Baryshe MA, Chernyavskaya OP, Saltykova TS. Experience of the Varicella Vaccine Introduction into Regional Vaccination Calendars of the Russian Federation. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2019; 18 (6): 67–74 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-6-67-74>.*

**Введение**

Вакцины сыграли важную роль в практическом искоренении натуральной оспы и резко снизили заболеваемость многими инфекциями. Однако ветряной оспе, восприимчивость к которой достигает 100%, уделялось меньшее внимание. Несмотря на то, что она имеет легкое течение, в начале XXI века ежегодно регистрировалось от 15 до 25 летальных исходов от этой инфекции во Франции [1], Испании [2], Германии [3] и Великобритании [4], а в США, ежегодно, до внедрения массовой вакцинации регистрировалось до 10 000 госпитализаций [5], а осложнения (чаще всего вторичные бактериальные инфекции) даже у иммунокомпетентных лиц встречались среди 8% заболевших [6].

Формирование пожизненного носительства, не изученного в должной степени, безусловно, придает значимость ветряной оспе, так как ее этиологический агент – вирус *Varicella zoster* может в любой момент реактивироваться и проявиться в форме опоясывающего лишая. Это особенно актуально для ВИЧ-инфицированных, у 69% которых проявляется инфекция, а также для пожилых людей, пациентов, принимающих иммуносупрессивную терапию в связи с онкологическими заболеваниями или после трансплантации [7].

В детском возрасте ветряная оспа в большинстве случаев переносится легко, однако у взрослых чаще встречаются осложнения и даже летальные исходы (0,34%) [8]. Одним из наиболее серьезных осложнений является пневмония, которая встречается у 15% взрослых инфицированных пациентов

[9]. У 84,8% госпитализированных взрослых течение болезни расценивается как среднетяжелое, у 8% – как тяжелое [8].

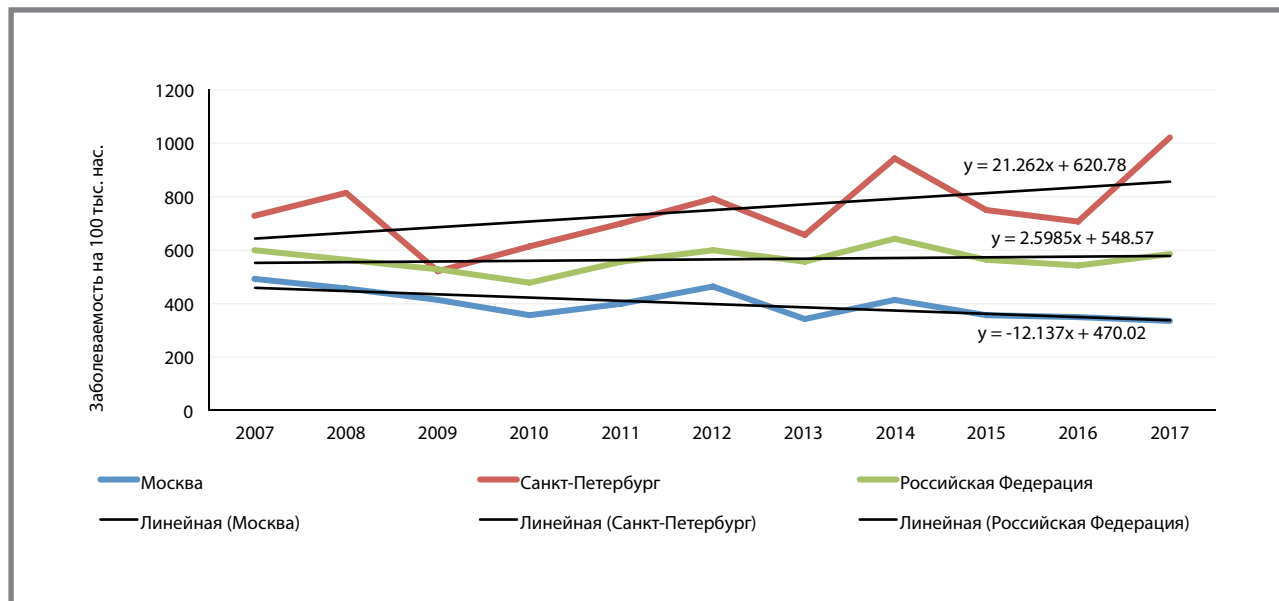
Особое внимание следует обратить на заболеваемость ветряной оспой беременных женщин. Течение болезни обычно протекает так же, как и у небеременных, и, несмотря на то, что при внутриутробном инфицировании наблюдается низкий процент пороков развития (1%), в 24% случаев новорожденные с пороками погибают в первые дни жизни. При заболевании матери на ранних сроках беременности чаще происходит выкидыш или внутриутробная гибель плода [10].

По величине экономического ущерба ветряная оспа в России занимает 2–3 место в рейтинге экономической значимости (уступая только ОРВИ и ОКИ). Ущерб от данной инфекции составил 11 463 573,7 тыс. руб. и 12 669 590,0 тыс. руб. в 2016 и 2017 гг. соответственно) [11,12].

В то же время, опыт включения вакцинации против ветряной оспы, разработанной в Японии более 30 лет назад, в программы плановой иммунизации в ряде стран указывает на то, что вакцинопрофилактика ветряной оспы – эффективный метод для снижения заболеваемости этой инфекцией, а также уменьшения экономических затрат – в США двукратная прививочная схема экономит 2,7 доллара на каждый потраченный на вакцинацию доллар [13].

Учитывая данные обстоятельства, вакцинация против ветряной оспы для нашей страны приобретает весьма важное значение.

**Рисунок 1. Заболеваемость ветряной оспой в Российской Федерации, Москве и Санкт-Петербурге в 2007–2017 гг.**  
**Figure 1. The incidence of varicella in the Russian Federation, Moscow and St. Petersburg in 2007–2017 (per 100 ths people)**



**Цель работы** – обосновать целесообразность включения вакцинопрофилактики ветряной оспы в Национальный календарь профилактических прививок Российской Федерации на основании опыта внедрения вакцинации в региональные календари и в других странах.

**Материалы и методы**

Исследование проведено на базе Первого Московского государственного медицинского университета имени И. М. Сеченова Минздрава РФ. Дизайн исследования: Описательное эпидемиологическое исследование.

В работе были использованы: форма № 2 за 2007–2017 гг.; государственные доклады «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации» за 2016, 2017 гг.; научные публикации по исследуемой проблеме на русском и английском языках. Применен метод ретроспективного эпидемиологического анализа.

Статистическую обработку результатов проводили, используя общепринятые методы (расчет показателей заболеваемости, доверительных интервалов, t-критерия Стьюдента) с применением программного приложения «Microsoft Excel».

**Результаты и обсуждение**

Как известно, в Российской Федерации существует 2 типа календарей прививок. Национальный календарь утверждает сроки и типы вакцинаций, проводимых в массовом порядке и по эпидемиологическим показаниям на всей территории страны по программе обязательного медицинского страхования. Второй тип – региональные календари, которые являются дополнением к Национальному, действуют на территории определенного субъекта

Российской Федерации и составлены с учетом эпидемиологической обстановки. В нашем исследовании для оценки целесообразности внедрения вакцинации против ветряной оспой в Национальный календарь мы провели сравнение заболеваемости ветряной оспой в субъектах РФ, где присутствует или отсутствует вакцинопрофилактика этой инфекции в региональном календаре прививок. В частности, проведено сравнение многолетней заболеваемости в двух мегаполисах – Москве, где в календарь включена вакцинация против ветряной оспы в 2009 г. (приказом Департамента здравоохранения города Москвы от 16 января 2009 г. № 9) и в Санкт-Петербурге, где она отсутствует.

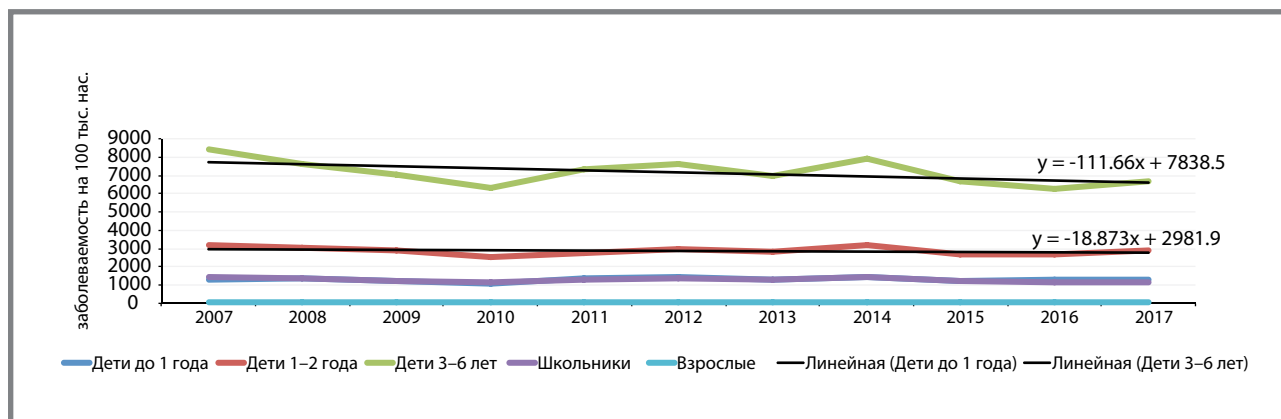
Заболеваемость ветряной оспой на территории Российской Федерации за 11-летний период (2007–2017 гг.) колебалась от 476 до 642 на 100 тыс. населения и максимальной была в 2014 г. (рис. 1). Ежегодный темп прироста составил менее 1% (0,46%). Это означает, что ситуацию по заболеваемости ветряной оспой в РФ можно оценить как стабильную.

Для заболеваемости ветряной оспой характерна цикличность, которая имеет черты, присущие неуправляемым инфекциям, и отличается периодическими подъемами и спадами. Циклы составляют 3–4 года, амплитуда небольшая. Цикличность обусловлена колебаниями величины иммунной прослойки среди населения [11,12]. В последние годы (2016–2017 гг.) прослеживаются признаки начала эпидемического подъема заболеваемости.

При анализе заболеваемости ветряной оспой населения РФ обращает на себя внимание неравномерное ее распределение в различных возрастных группах. Так, заболеваемость детей 3–6 лет имеет тенденцию к снижению (темп -1,6%),

**Рисунок 2. Заболеваемость ветряной оспой в Российской Федерации в 2007–2017 гг. среди различных возрастных групп**

**Figure 2. The incidence of varicella in the Russian Federation in 2007–2017 among various age groups (per 100 ths people)**



а показатель заболеваемости в этой группе самый высокий на протяжении рассматриваемого периода (от 6265 до 8400 на 100 тыс. населения) и в 183 раза превышает заболеваемость взрослых (рис. 2). На втором месте по уровню заболеваемости находится группа детей в возрасте 1–2 года с темпом снижения  $-0,7\%$  и заболеваемостью от 2503 до 3185 на 100 тыс. населения. Такие высокие показатели среди детей дошкольного и школьного возраста могут быть связаны с формированием организованных детских коллективов, где происходит первая встреча с возбудителем инфекции.

На рисунке 3 показано распределение удельного веса заболевших ветряной оспой по возрастным группам на территории Российской Федерации в 2007–2017 гг.: от 51,8% до 56,5% в структуре заболевших составляют дети 3–6 лет, на втором месте находятся школьники. Их доля в структуре составляет от 30,2% до 22,3%, при этом обращает

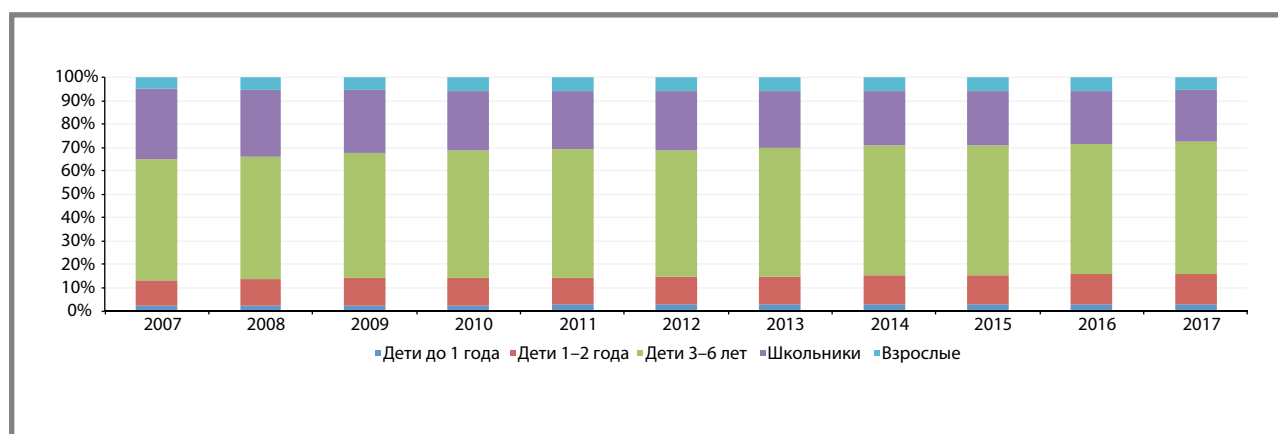
на себя внимание тот факт, что доля школьников постепенно снижается, а доля детей 3–6 лет увеличивается. На долю детей 1–2 лет приходится от 10,9% до 12,9%. Доля взрослых в структуре заболевших практически не менялась и находится в пределах от 4,8% до 5,4% за весь рассматриваемый период. Доля детей до года за весь период наблюдения составляла от 2,2% до 2,9%.

Очевидно, что дети 3–6 лет оставались группой риска по заболеваемости ветряной оспой на протяжении всех 11 лет наблюдения. Поэтому иммунопрофилактику целесообразно проводить в данной возрастной группе. Так, например, в региональном календаре прививок Москвы вакцинация против ветряной оспы предусмотрена детям в 12 месяцев с последующей ревакцинацией не менее, чем через 6 недель, соответственно перед началом формирования детских коллективов.

Следует отметить, что рекомендованные неспецифические противоэпидемические мероприятия

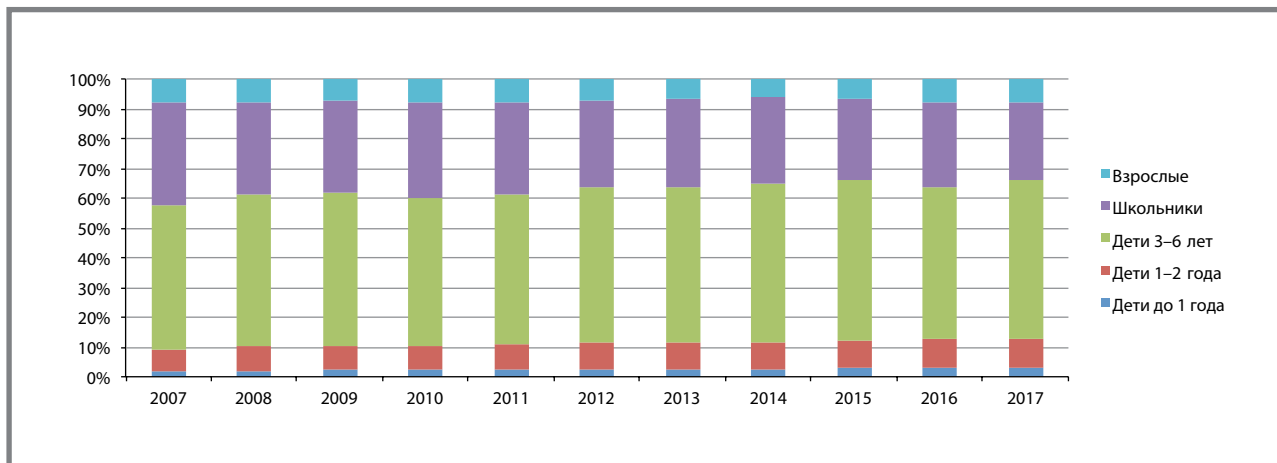
**Рисунок 3. Удельный вес возрастных групп в общей структуре заболеваемости ветряной оспой Российской Федерации в 2007–2017 гг.**

**Figure 3. The proportion of age groups in the overall structure of the incidence of varicella in the Russian Federation in 2007–2017**



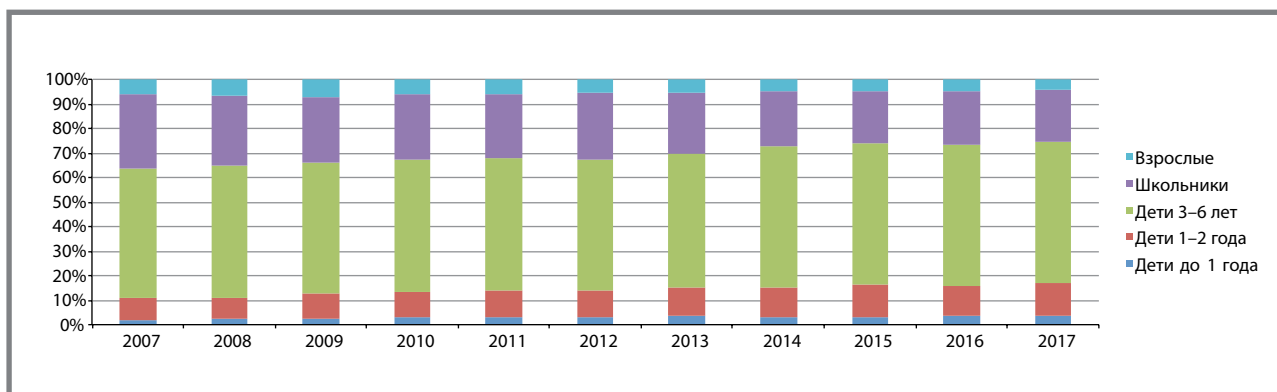
**Рисунок 4. Удельный вес возрастных групп в общей структуре заболеваемости ветряной оспой в Москве в 2007–2017 гг.**

*Figure 4. The proportion of age groups in the overall structure of the incidence of varicella in Moscow in 2007–2017*



**Рисунок 5. Удельный вес возрастных групп в общей структуре заболеваемости ветряной оспой в Санкт-Петербурге в 2007–2017 гг.**

*Figure 5. The proportion of age groups in the overall structure of the incidence of varicella in St. Petersburg in 2007–2017*



(влажная уборка помещения, изоляция заболевших, наблюдение за лицами, контактировавшими с больным), проводимые в очагах детских организованных коллективах оказываются малоэффективными и не предотвращают распространение ветряной оспы. Это подтверждается результатами одного из исследований, в котором был проведен ретроспективный эпидемиологический анализ вспышек ветряной оспы в детских коллективах Москвы, где регулярно осуществлялись неспецифические противоэпидемические мероприятия. При этом из 1143 групп ДОУ ветряной оспой были поражены 432 (37,79%), из 161 класса школ – 41 (25,47%) [14].

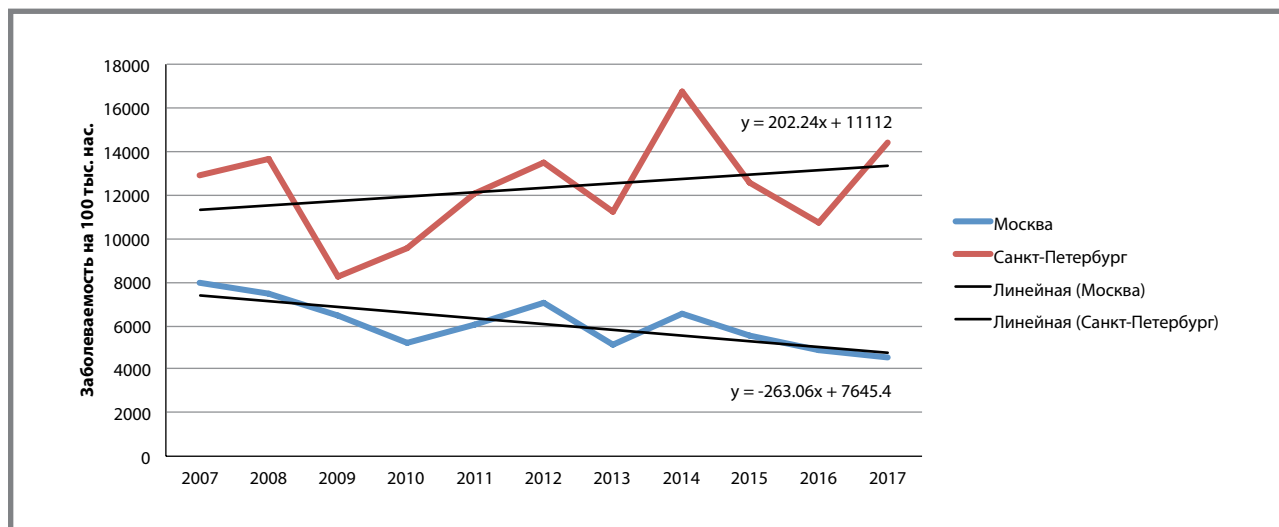
При сравнении заболеваемости ветряной оспой в Москве и Санкт-Петербурге в 2007–2017 гг. выявлено, что средний уровень заболеваемости за 11 лет в Москве был равен 397 на 100 тыс. нас. (95% ДИ 365–429), что ниже, чем в Санкт-Петербурге почти в 2 раза ( $p < 0,05$ ), а в 2017 г. – в 3 раза (см. рис. 1). Темп снижения заболеваемости в Москве составляет -3,1%, что можно объяснить влиянием плановой

вакцинации против ветряной оспы. В 2017 г. более 30% из общего числа вакцинированных против ветряной оспы в Российской Федерации детей привито в Москве – 22 699 человек (всего в России – 73 720 чел.) [12]. Санкт-Петербург вошел в десятку субъектов Российской Федерации с максимальными показателями заболеваемости ветряной оспой в 2007–2017 гг. средний показатель – 748 на 100 тыс. населения, в 2017 – 1022, при этом заболеваемость имеет тенденцию к росту (темп прироста с – 2,8%).

Анализ распределения заболевших по возрастным группам в Москве и Санкт-Петербурге (рис. 4, 5) показал, что группа детей 3–6 лет вносит наибольший вклад в заболеваемость ветряной оспой в обоих мегаполисах, на втором месте по доле заболевших находятся школьники. Доля детей 3–6 лет в течение 11 лет практически не меняется: в Москве – от 48,6% до 54% со средним значением 51,5% (95% ДИ 50,5–52,5), в г. Санкт-Петербурге – от 52,5% до 58,1% со средним значением 55,2% (95% ДИ 53,9–56,4). При этом в Санкт-Петербурге отмечается более выраженное увеличение доли



**Рисунок 6. Заболеваемость ветряной оспой детей 3–6 лет в Москве и Санкт-Петербурге в 2007–2017 гг.**  
**Figure 6. The incidence of varicella in children 3–6 years old in Moscow and St. Petersburg in 2007–2017**



в общей структуре заболеваемости ветряной оспой детей всех возрастов.

При сравнении относительных показателей заболеваемости детей 3–6 лет в двух мегаполисах в 2007–2017 гг. наблюдается снижение заболеваемости в Москве (-4,3%), и рост заболеваемости в Санкт-Петербурге (1,6%). Средний уровень заболеваемости детей 3–6 лет за исследуемый период в Москве (6067 на 100 тыс.) ниже, чем в Санкт-Петербурге (12 325 на 100 тыс.) в 2 раза ( $p < 0,05$ ), а в 2017 г. – в 3,2 раза (рис. 6).

Можно отметить, что снижение заболеваемости детей 3–6 лет в Москве связано с внедрением вакцинации против ветряной оспы детей в возрасте 24 месяцев, а затем 12 месяцев в рамках регионального календаря профилактических прививок с 2009 г. Однако экстенсивные показатели заболеваемости среди данной возрастной группы все еще остаются достаточно высокими.

Отсутствие вакцинации против ветряной оспы в Санкт-Петербурге приводит к росту заболеваемости детей дошкольного возраста, что особенно становится наглядным при сравнении с заболеваемостью детей до 6 лет в Москве (см. рис. 4, 5).

Таким образом, можно сделать вывод, что в регионе, в котором вакцинация против ветряной оспы включена в региональный календарь (Москва), и несмотря на то, что охват прививками не достиг необходимого уровня, показатель заболеваемости в 2017 г. был на 75% ниже, чем в среднем по стране. Это говорит о положительном влиянии вакцинации на снижение заболеваемости. В тоже время, достигнутый охват прививками от ветряной оспы в Москве пока является недостаточным для снижения заболеваемости до спорадического уровня. По данным ВОЗ, уровень иммунной прослойки, способный повлиять на эпидемический процесс ветряной оспы и тем самым снизить заболеваемость, составляет не менее 85% населения.

Можно предположить, что важную роль в распространении инфекции играет плотность населения, так как ветряная оспа является высококонтагиозным заболеванием с аэрозольным механизмом передачи. Например, в мегаполисе, в условиях отсутствия плановой вакцинации заболеваемость выше (Санкт-Петербург), в отличие от средней по стране в целом (см рис. 1). При этом, плотность населения в Москве – 4881 чел./км<sup>2</sup> (2019 г.), а в Санкт-Петербург — 3835,88 чел./км<sup>2</sup> (2019 г.), в то время как средняя плотность населения в РФ – 8,57 чел./км<sup>2</sup> (2019 г.).

Кроме того, достигнутый уровень иммунной прослойки населения необходимо поддерживать постоянно. Это подтверждает пример региональной программы иммунизации, осуществляемой в Свердловской области. После начала плановой вакцинации в 2008 г. заболеваемость ветряной оспой в 2010–2014 гг. начала снижаться, однако в 2016, 2017 гг. наблюдался выраженный подъем заболеваемости. Возможно, это было связано со снижением охвата вакцинацией, но нельзя исключить и проявление цикличности заболеваемости [12].

#### Оценка опыта использования метода вакцинопрофилактики для снижения заболеваемости ветряной оспой в других странах

Вакцина против ветряной оспы была разработана Митиаки Такахаси в 1974 г. в Японии. Однако в течение 15 лет после запуска программы выборочной иммунизации в 1987 г., уровень охвата вакцинацией против ветряной оспы в Японии оставался низким – около 20%. Он постепенно увеличивался и достиг примерно 50% к 2010 г. [15]. Тем не менее, количество пациентов с ветряной оспой значительно не уменьшилось, а случаи заражения после однократной вакцинации даже увеличились [16]. Ситуация поменялась только

к 2014 г., когда политика в отношении вакцинации сменилась с выборочной на массовую. И только к этому году в Японии было принято использовать двукратную схему вакцинации. При этом, несмотря на короткий период наблюдений, сообщается, что число случаев ветряной оспы уменьшилось в 2,6 раза [15]. В 2014 г. сообщалось о 157 тыс. случаев ветряной оспой на территории Японии, а в 2015–2017 гг. – от 78 тыс. (2015 г.) до 60 тыс. (2017 г.). Так же отмечается резкая смена возрастной структуры заболеваемости: после введения вакцины против ветряной оспы в программу плановой вакцинации доля детей с ветряной оспой младше 5 лет снизилась с 34% до 11%, а в 2017 г. 70% госпитализированных пациентов с ветряной оспой были взрослыми [17]. Однако, чтобы полностью предотвратить эпидемию ветряной оспы, следует достичь уровня охвата вакцинацией не менее 85–90%.

Несмотря на то, что вакцина была разработана и впервые использована в Японии, наибольшее количество исследований по эффективности вакцины проведено в США, где программа плановой вакцинации против ветряной оспы началась в 1996 г. с однократной схемы вакцинации. Однако за последние 8 лет число пациентов с так называемой «ветрянкой прорыва» (случаи ветряной оспы у привитых) превысило число пациентов с естественной ветряной оспой [19]. Как оказалось, существует большая вероятность заболевания ветряной оспой людей, вакцинированных более 5 лет назад по однократной схеме [19]. По этой причине с 2007 г. в США введена двукратная схема вакцинации. К 2013 г., по данным исследований, общее число пациентов с ветряной оспой снизилось на 80,6% по сравнению с 2006 г. [20]. Смертность за 20 лет программы вакцинации по сравнению с периодом до вакцинации снизилась на 94% и 97% среди всего населения и населения младше 50 лет соответственно [21]. Охват вакцинацией в США с 2007 г. сохраняется на уровне 90–92% [21].

Помимо эпидемиологической эффективности вакцинопрофилактика снижает экономический ущерб от инфекционных болезней. Исследования, проведенные в США, показали, что двукратная схема вакцинации экономит 0,9 млрд долларов

(2,7 доллара – на каждый потраченный на вакцинацию доллар) [13].

Согласно исследованиям, проведенным в Японии в 2014 г., программа вакцинопрофилактики ветряной оспы позволила сэкономить 36,2 млрд йен [22].

При оценке многолетней динамики заболеваемости ветряной оспой в Российской Федерации с 2007 г. по 2017 г. ежегодный темп прироста составил менее 1% (0,46%), что указывает на отсутствие какой-либо тенденции в целом, но при этом показатели заболеваемости остаются на высоком уровне (около 800 тыс. человек в год). Дети 3–6 лет являются группой риска, на их долю приходится 51,8% – 56,5% случаев ветряной оспы (от 6265 до 8400 на 100 тыс. населения).

Заболеваемость в Москве, где вакцинация против ветряной оспы включена в региональный календарь прививок ниже, чем в Российской Федерации в 1,4 раза и имеет тенденцию к снижению (-3,1%). При этом среднесуточная заболеваемость в субъекте Российской Федерации, где вакцинация не включена в региональный календарь (Санкт-Петербурге) почти в 2 раза выше, чем в Москве и имеет тенденцию к росту (темп прироста 2,84%).

### Заключение

Опыт внедрения вакцинопрофилактики ветряной оспы в других странах наглядно показывает, что данный метод борьбы с этой инфекцией позволяет значительно снизить заболеваемость и значительно сократить экономический ущерб от инфекции. Учитывая это, в Российской Федерации назрела необходимость рассмотрения вопроса о включении вакцинации против ветряной оспы в Национальный календарь профилактических прививок.

Согласно распоряжению правительства Российской Федерации от 6.07.2018 г. № 1375-р, одним из мероприятий, планируемых провести в рамках Десятилетия детства является расширение Национального календаря профилактических прививок за счет включения вакцинации от ветряной оспы, ротавирусной и гемофильной инфекций со сроком исполнения до III квартала 2020 г. Данный вопрос обсуждается уже третий раз.

### Литература

1. Boelle PY, Hanslik T. *Varicella in non-immune persons: incidence, hospitalization and mortality rates.* // *Epidemiol Infect.* 2002. Vol. 129, № 3. P. 599–606.
2. Gil A, San-Martin M, Carrasco P, et al. *Epidemiology of severe varicella-zoster virus infection in Spain.* // *Vaccine.* 2004. Vol. 22, № 29–30. P. 3947–3951.
3. Banz K, Wagenpfeil S, Neiss A, et al. *The burden of varicella in Germany: potential risks and economic impact.* // *Eur J Health Econ.* 2004. Vol. 5, № 1. P. 46–53.
4. Rawson H, Crampin A, Noah N. *Deaths from chickenpox in England and Wales 1995–7: analysis of routine mortality data.* // *BMJ.* 2001. Vol. 323. P. 1091–1093.
5. Meyer PA, Seward JF, Jumaan A.O., et al. *Varicella mortality: trends before vaccine licensure in the United States, 1970–1994.* // *J Infect Dis.* 2000. Vol. 182, № 2. P. 383–390.
6. Levy M, Hentgen V, Marque-Juillet S, et al. *Manifestations neurologiques associées à la varicelle: apport de l'amplification géométrique dans le liquide céphalo-rachidien.* // *Arch Pediatr.* 2015. Vol. 22, № 5. P. 491–497.
7. Никуфоров В.В., Дворников А.С., Шахмарданов М.З., и др. *Реактивация вируса varicella zoster при вич-инфекции. Актуальные вопросы.* // *Эпидемиология и инфекционные болезни.* 2016. Т. 21, № 6. С. 300–303.
8. Ющук Н.Д., Астафьева Н.В., Быкова Р.Н., и др. *Ветряная оспа у взрослых* // *Лечащий врач.* 2000. № 1.
9. Chaves S.S., Zhang J., Civen R., et al. *Varicella Disease among Vaccinated Persons: Clinical and Epidemiological Characteristics, 1997–2005.* // *J Infect Dis.* 2008. Vol. 197, Suppl. 2. P. S127–S131.
10. Лобзин Ю.В., Скрипченко Е.Ю., Карев В.Е., и др. *Врожденная ветряная оспа: актуальность проблемы и клинический случай.* // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2012. № 2. С. 64–70.
11. *О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2016 году: Государственный доклад.* М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2017. 220 с.

12. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2017 году: Государственный доклад. М. 2018. 268 с. ISBN 978 5 7508 1626 2.
13. Zhou F, Ortega-Sanchez I.R., Guris D., et al. An economic analysis of the universal varicella vaccination program in the United States. // *J Infect Dis*. 2008. Vol. 197, Suppl. 2. P. S156–S164.
14. Михеева И.В., Герасимов А.Н., Салтыкова Т.С., и др. Применение математического моделирования для анализа вспышек ветряной оспы в детских организованных коллективах. // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2013. № 1. С. 69–73.
15. Ozaki T., Asano Y. Development of varicella vaccine in Japan and future prospects. // *Vaccine*. 2016. Vol. 34, № 29. P. 3427–3433.
16. Ozaki T. Long-term clinical studies of varicella vaccine at a regional hospital in Japan and proposal for a varicella vaccination program. // *Vaccine*. 2013. Vol. 31, № 51. P. 6155–6160.
17. Varicella/Herpes zoster: epidemiological trends and vaccines [Internet]. *Infectious agents surveillance report (IASR)*. 2018; Vol. 39. P. 129–130. Доступно на: <https://www.niid.go.jp/niid/en/component/content/article/865-iasr/8268-462te.html>.
18. Plotkin S., Orenstein W., Offit P. *Vaccines*. 6th ed. Saunders, 2012. ISBN: 9781455700905.
19. Chaves S.S., Gargiullo P., Zhang J.X., et al. Loss of vaccine-induced immunity to varicella over time. // *N Engl J Med*. 2007. Vol. 356, № 11. P. 1121–1129.
20. Summary of notifiable infectious diseases and conditions - United States, 2013 [Internet]. *CDC Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2015. Vol. 62, № 53. Доступно на: <https://www.cdc.gov/mmwr/pdf/wk/mm6253.pdf>.
21. Leung J., Marin M. Update on trends in varicella mortality during the varicella vaccine era, United States 1990–2016. // *Hum Vaccin Immunother*. 2018. Vol. 14, № 10. P. 2460–2463.
22. Akazawa M., Yongue J., Ikeda S., et al. Considering economic analyses in the revision of the preventive vaccination law: a new direction for health policy-making in Japan? // *Health Policy*. 2014. Vol. 118, № 1. P. 127–134.

## References

1. Boelle PY, Hanslik T. Varicella in non-immune persons: incidence, hospitalization and mortality rates. *Epidemiol Infect*. 2002; 129 (3): 599–606. doi: 10.1017/S0950268802007720.
2. Gil A, San-Martin M, Carrasco P, et al. Epidemiology of severe varicella-zoster virus infection in Spain. *Vaccine*. 2004; 22 (29–30): 3947–3951. doi: 10.1016/j.vaccine.2004.04.004.
3. Banz K, Wagenpfeil S, Neiss A, et al. The burden of varicella in Germany: potential risks and economic impact. *Eur J Health Econ*. 2004; 5 (1): 46–53. doi: 10.1007/s10198-003-0200-7.
4. Rawson H, Crampin A, Noah N. Deaths from chickenpox in England and Wales 1995–7: analysis of routine mortality data. *BMJ*. 2001; 323: 1091–1093. doi: 10.1136/bmj.323.7321.1091.
5. Meyer PA, Seward JF, Jumaan AO, et al. Varicella mortality: trends before vaccine licensure in the United States, 1970–1994. *J Infect Dis*. 2000; 182 (2): 383–390. doi: 10.1086/315714.
6. Levy M, Hentgen V, Marque-Juillet S, et al. Prognostic value of VZV PCR in cerebrospinal fluid in neurological manifestations of varicella. *Arch Pediatr*. 2015; 22 (5): 491–497. doi: 10.1016/j.arcped.2015.02.001.
7. Nikiforov VV, Dvornikov AS, SHakhmardanov MZ, et al. Reactivation of Varicella Zoster virus in HIV infection. *Actual issues. Epidemiology and Infectious Diseases*. 2016; 21 (6): 300–303. doi: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9529-2016-21-6-300-303>.
8. Yushhuk ND, Astafyeva NV, Bykova RN, et al. Vetryanaya ospa u vzroslykh. *Lechashhij vrach*. 2000; 1.
9. Chaves SS, Zhang J, Civen R, et al. Varicella Disease among Vaccinated Persons: Clinical and Epidemiological Characteristics, 1997–2005. *J. Infect. Dis*. 2008; 197 Suppl 2: S127–S131. doi: 10.1086/522150.
10. Lobzin YuV, Skripchenko EYu, Karev V, et al. Congenital chickenpox: urgency and clinical case. *Ros Vest Perinatol i Pediatr*. 2012; 2: 64–70.
11. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2016 году: Государственный доклад. Москва: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2017. 220.
12. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2017 году: Государственный доклад. Москва: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2018. 268. ISBN 978 5 7508 1626 2.
13. Zhou F, Ortega-Sanchez IR, Guris D, et al. An economic analysis of the universal varicella vaccination program in the United States. *J Infect Dis*. 2008; 197 Suppl 2: S156–S164. doi: 10.1086/522135.
14. Mikheeva IV, Gerasimov AN, Saltykova TS, et al. The Use of Mathematical Modeling in the Analysis of Outbreaks of Chickenpox in Children's Organized Groups. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2013; 1: 69–73.
15. Ozaki T, Asano Y. Development of varicella vaccine in Japan and future prospects. *Vaccine*. 2016; 34 (29): 3427–33. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.04.059.
16. Ozaki T. Long-term clinical studies of varicella vaccine at a regional hospital in Japan and proposal for a varicella vaccination program. *Vaccine*. 2013; 31(51): 6155–60. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.10.060.
17. Varicella/Herpes zoster: epidemiological trends and vaccines [Internet]. *Infectious agents surveillance report (IASR)*. Vol. 39. P. 129–130: August, 2018. <https://www.niid.go.jp/niid/en/component/content/article/865-iasr/8268-462te.html>. Accessed: 24 Mar 2019.
18. Plotkin S, Orenstein W, Offit P. *Vaccines*. 6th ed. Saunders, 2012. ISBN: 9781455700905.
19. Chaves SS, Gargiullo P, Zhang JX, et al. Loss of vaccine-induced immunity to varicella over time. *N Engl J Med*. 2007; 356 (11): 1121–9. doi: 10.1056/NEJMoa064040.
20. Summary of notifiable infectious diseases and conditions – United States, 2013 [Internet]. *CDC Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2015; 62 (53). <https://www.cdc.gov/mmwr/pdf/wk/mm6253.pdf>. Accessed: 24 Mar 2019.
21. Leung J, Marin M. Update on trends in varicella mortality during the varicella vaccine era, United States 1990–2016. *Hum Vaccin Immunother*. 2018; 14 (10): 2460–2463. doi: 10.1080/21645515.2018.1480283.
22. Akazawa M, Yongue J, Ikeda S, Satoh T. Considering economic analyses in the revision of the preventive vaccination law: a new direction for health policy-making in Japan? *Health Policy*. 2014; 118 (1): 127–34. doi: 10.1016/j.healthpol.2014.07.016.

## Об авторах

- **Михаил Алексеевич Барышев** – врач-эпидемиолог Центра гигиены и эпидемиологии в городе Москве, Россия, 123317, Москва, Красногвардейский бульвар, д. 17, стр. 1. +7 9857526564, m.a.baryshev@gmail.com. ORCID 0000-0002-9061-8247.
- **Ольга Павловна Черныавская** – к. м. н., доцент кафедры эпидемиологии и доказательной медицины медико-профилактического факультета Сеченовского Университета. 119991, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 2, стр. 2, +74992486928, +79057248919, chernyavskaya.op@1msmu.ru, zavepid@mail.ru. ORCID 0000-0002-9981-3487.
- **Татьяна Сергеевна Салтыкова** – к. м. н., доцент кафедры эпидемиологии и доказательной медицины медико-профилактического факультета Сеченовского Университета. 119991, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 2, стр. 2. Старший научный сотрудник лаборатории иммунопрофилактики ЦНИИ эпидемиологии, 111123, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а. +7 4992486928, saltykova.t.s.2012@gmail.com. ORCID 0000-0001-7329-2268.

Поступила: 28.04.19. Принята к печати: 5.11.19.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

## About the Authors

- **Mikhail A. Baryshev** – epidemiologist of Center for Hygiene and Epidemiology in the City of Moscow, Krasnogvardeisky Boulevard, 17/1, Moscow, 123317, Russia. +7 9857526564, m.a.baryshev@gmail.com. ORCID 0000-0002-9061-8247.
- **Olga P. Chernyavskaya** – Cand. Sci (Med), associate professor of the Department of Epidemiology and Evidence-Based Medicine of the Sechenov University, Trubetskaya st., 8, p. 2. Moscow, 119991, Russia. +7 4992486928, +7 9057248919. chernyavskaya.op@1msmu.ru, zavepid@mail.ru.
- ORCID 0000-0002-9981-3487.
- **Tatyana S. Saltykova** – Cand. Sci (Med), associate professor of the Department of Epidemiology and Evidence-Based Medicine of the Sechenov University, Trubetskaya st., 8, p. 2. Moscow, 119991, Russia, senior researcher of immunization lab. of Research Institute of Epidemiology, st. Novogireevskaya, 3a. Moscow, 111123, Russia. +7 4992486928, saltykova.t.s.2012@gmail.com.
- ORCID 0000-0001-7329-2268.

Received: 28.04.19. Accepted: 5.11.19.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-6-75-80>

## Эпидемический паротит в России: эпидемическая ситуация, основные задачи и пути решения

В. В. Семериков\*<sup>1</sup>, Н. В. Юминова<sup>2</sup>,  
Н. О. Постаногова<sup>3</sup>, Л. В. Софронова<sup>3</sup>, Н. А. Контаров<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России

<sup>2</sup>ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова», Москва

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России

### Резюме

**Актуальность.** Во втором десятилетии XXI века эпидемический паротит по-прежнему привлекает внимание ученых и практиков всего мира своей эпидемиологической, социальной и экономической значимостью. Установлено повсеместное, но неравномерное распространение паротитной инфекции в различных регионах мира: в Европе, Восточном Средиземноморье, Юго-Восточной Азии, Африке, Америке и западной части Тихого океана. **Цель работы.** Осветить современное состояние заболеваемости эпидемическим паротитом в Российской Федерации. **Выводы.** Современная эпидемическая ситуация по эпидемическому паротиту в Российской Федерации, характеризующаяся преобладанием в возрастной структуре заболеваемости подростков и лиц молодого трудоспособного возраста, определяет необходимость разработки и внедрения в медицинскую деятельность стандартного определения клинического случая эпидемического паротита для правильной верификации диагноза с последующим лабораторным подтверждением. Появление феномена «повзреления» эпидемического паротита и регистрация периодических вспышек в многолетней практики вакцинации диктует необходимость совершенствования дальнейшей тактики вакцинопрофилактики с акцентом на взрослое население в рамках реализации Национального календаря профилактических прививок.

**Ключевые слова:** эпидемический паротит, заболеваемость, вакцинопрофилактика, циркулирующие генотипы, диагностика  
Конфликт интересов не заявлен.

**Для цитирования:** Семериков В. В., Юминова Н. В., Постаногова Н. О. и др. Эпидемический паротит в России: эпидемическая ситуация, основные задачи и пути решения. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2019; 18 (6): 75–80. [https://doi: 10.31631/2073-3046-2019-18-6-75-80](https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-6-75-80).

### Epidemic Mumps in Russia: Epidemic Situation, Key Challenges and Solutions

VV Semerikov\*\*<sup>1</sup>, NV Yuminova<sup>2</sup>, NO Postanogova<sup>3</sup>, LV Sofronova<sup>3</sup>, NA Kontarov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Perm State Pharmaceutical Academy, Russian.

<sup>2</sup>Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian

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

### Abstract

**Relevance.** In the second decade of the 21st century, mumps still attracted the attention of scientists and practitioners around the world for their epidemiological, social and economic importance. A ubiquitous but uneven spread of mumps infection has been established in various regions of the world: in Europe, the Eastern Mediterranean, Southeast Asia, Africa, America, and the Western Pacific. **Aim.** Present the current state of the incidence of mumps in the Russian Federation. **Conclusions.** The current epidemic situation of mumps in the Russian Federation is characterized by a predominance in the age structure of the incidence of adolescents and young working age people and determines the need to develop and introduce in medical activity a standard definition of the clinical case of mumps for correct verification of the diagnosis with subsequent laboratory confirmation. The emergence of the phenomenon of «growing up» of mumps and the registration of periodic outbreaks in the long-term practice of vaccination dictates the need to improve further vaccination prevention tactics with an emphasis on the adult population as part of the implementation of the National preventive vaccination calendar.

**Key words:** mumps, morbidity, vaccination, circulating genotypes, diagnostics.

No conflict of interest to declare.

**For citation:** Semerikov VV, Yuminova NV, Postanogova NO et al. Epidemic Mumps in Russia: Epidemic Situation, Key Challenges and Solutions. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019; 18 (6): 75–80 (In Russ.). [https://doi: 10.31631/2073-3046-2019-18-6-75-80](https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-6-75-80).

\* Для переписки: Семериков Вадислав Васильевич, д. м. н., профессор кафедры микробиологии Пермской государственной фармацевтической академии, 614990, Россия, г. Пермь, ул. Полевая, 2. +7(919) 479-71-08, +7(342) 236-46-15, [metodkkib1@yandex.ru](mailto:metodkkib1@yandex.ru). © Семериков В. В. и др.

\*\* For correspondence: Semerikov VV, Dr. Sci. (Med.), professor of the Department of Microbiology Perm State Pharmaceutical Academy, Polevaya str. 2, Perm, 614990, Russia. +7(919)479-71-08, +7(342) 236-46-15, [metodkkib1@yandex.ru](mailto:metodkkib1@yandex.ru).

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) относит эпидемический паротит к инфекциям, которые могут быть элиминированы с помощью вакцинопрофилактики. Достичь цели ВОЗ – сократить заболеваемость к 2010 г. или раньше до уровня 1 или меньше на 100 тыс. населения в России удалось (2009 г. – 0,65 на 100 тыс. населения). Однако в настоящее время во многих странах мира регистрируются как спорадическая заболеваемость, так и крупные эпидемические вспышки [1].

При эпидемическом паротите (ЭП) имеет место не только поражение железистых органов (паротит, субмандибулит, сублингвит, панкреатит, орхит, простатит, оофорит – 5% случаев у девушек и девочек, мастит, тиреоидит, дакриoadенит), но и длительная циркуляция возбудителя в крови. При осложненном ЭП возможно развитие серозного менингита и менингоэнцефалита, миелита и энцефаломиелита, поражение черепных нервов. В исходе ЭП не редко приводит к резидуальным последствиям поражения центральной нервной системы, формирует бесплодие у мужчин (у 50% старше 25 лет) [2].

Вирусная природа эпидемического паротита впервые установлена в 1934 г. Э. Гудпасчером и К. Джонсоном. Вирус эпидемического паротита отнесен к семейству *Paramyxoviridae*, роду *Rubulavirus*, он обладает следующими биологическими свойствами: сферической формы вирионов диаметром 100 – 300 нм; геном представлен однонитчатой, несегментированной инфекционной РНК, включающей семь генов, организованных 3'-NP-R-M-F-SH-HN-L-5'. Важную роль в инфицировании играют поверхностные белки гемагглютинин нейроминидаза (HN) и белок слияния (F), отвечающие за адгезию и агрегацию вирусной оболочки с мембраной клетки, и именно к ним образуются вируснейтрализующие антитела [3].

В настоящее время в мире циркулируют 12 генотипов вируса (A, B, C, D, F, H, G, K, L, Y, α и отнесенный к особой группе Ленинград-3), выделенных на основании различий нуклеотидной последовательности гена SH в количестве 318 нуклеотидов. Гетерогенность в нуклеотидной последовательности генов дикого вируса составляет от 6 до 19% [3–5]. Наряду с эндогенной циркуляцией определенного генотипа вируса на конкретной территории, могут появляться и экзогенные (завозные) штаммы вируса ЭП. Так, в Австралии в 2007–2008 гг. при широкой эндогенной циркуляции вируса генотипа J в последние годы (2015) установлено преобладание циркулирующего вируса ЭП генотипа G [6].

На территории Российской Федерации до начала массовой вакцинопрофилактики в 1970–1980 гг. заболевало до 300–600 тыс. человек в год, для сравнения в 2018 г. было зарегистрировано 2027 случаев ЭП [7].

В мировой практике вакцинопрофилактики эпидемического паротита применяются следующие

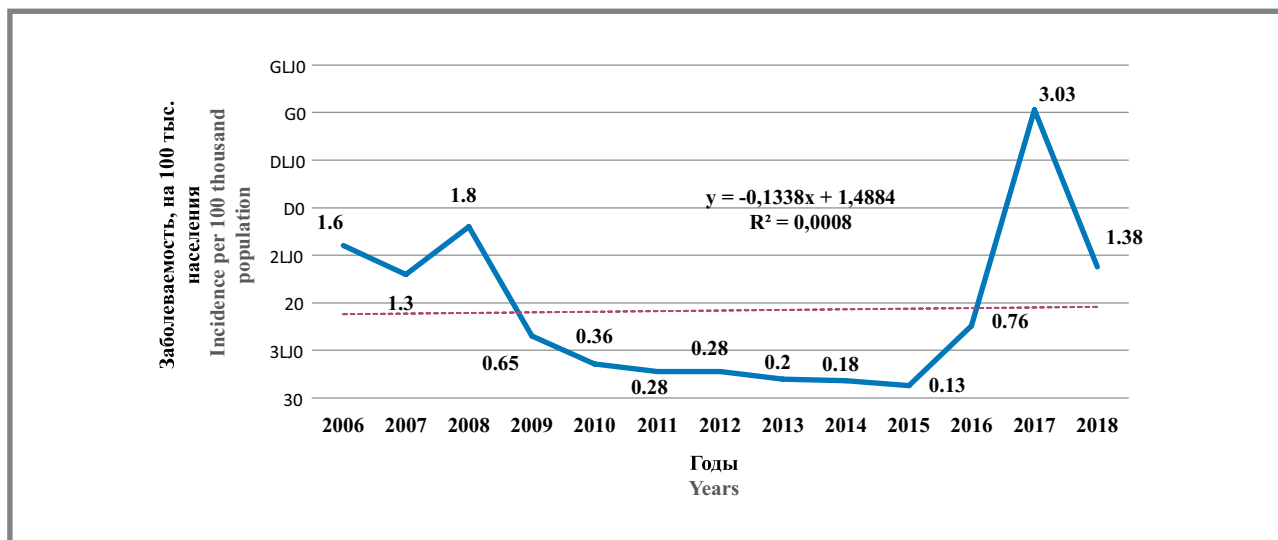
вакцинные штаммы: Джерил Линн и его дериват Rit 43/85 (США), Ленинград-3 (Россия), Урабе, Хошино, Торит, Мийахара (Япония), Ленинград-Загреб (Хорватия), Рубине (Швейцария), София-6 (Болгария).

В Российской Федерации специфическую профилактику проводят живой паротитной вакциной в рамках Национального календаря профилактических прививок и календаря по эпидемическим показаниям (вакцинация проводится в течение 7 дней с момента выявления первого больного в эпидемическом очаге). В нашей стране для реализации вакцинопрофилактики ЭП лицензированы и зарегистрированы в установленном порядке – паротитная моновакцина, паротитно-коревая дивакцина, так и ассоциированная тривакцина (корь-паротит-краснуха). Моно- и дивакцины – это культуральные живые сухие вакцины, выпускаемые АО НПО «Микроген». Производят вакцины из штамма Ленинград-3, культивируемый в первичной культуре фибробластов японских перепелов. В паротитной моно- и дивакцине в одной прививочной дозе содержится не менее 20 000 ТЦД<sub>50</sub> вакцинного штамма Л-3 [1]. Так же в стране для профилактики эпидемического паротита зарегистрированы ассоциированные тривакцины (корь-паротит-краснуха): MMR-II, производства компании «Мерк Шарп и Доум» (США), содержащая в качестве паротитного компонента вакцинный штамм Джерил-Линн (не менее 12 500 ТЦД<sub>50</sub> в 1 дозе). MMR-II – первая в мире зарегистрированная комбинированная вакцина от кори, паротита и краснухи. Вакцина MMR-II характеризуется высокой безопасностью, слабой реактогенностью и высокой иммуногенной активностью [8,9]. Элиминация паротита в Финляндии в 1999 г. – результат идеального охвата иммунизацией детей в декретированных возрастах 2 дозами MMR с 1983 г., что ежегодно предотвращает до 1000 случаев менингита и орхита. При этом прекратился рост заболеваемости детей в возрасте 5–9 лет сахарным диабетом 1 типа, что напрямую связан с реализуемой тактикой вакцинопрофилактики [1].

Приорикс – вакцина, производства фирмы ГлаксоСмитКляйн (Бельгия) в качестве паротитного компонента содержит в 1 дозе 103,7 ТЦД<sub>50</sub> штамма RIT43/85 (производный от Джерил-Линн), как и в случае MMR-II, культивируется отдельно на культуре клеток куриного эмбриона. Тривакцина (корь-паротит-краснуха) производства Серум Инститьют (Индия), где в качестве вакцинного используется – штамм Ленинград-Загреб (не менее 5000 ТЦД<sub>50</sub> в 1 дозе), клеточные субстраты для ЭП – фибробласты куриных эмбрионов [1,10]. В настоящее время государственную регистрацию проходит отечественная комбинированная тривакцина (корь-паротит-краснуха) Вактривир [11].

В нашей стране с момента введения массовой рутинной иммунизации детей против эпидемического паротита (с 1981 г.) в рамках Национального

**Рисунок** Динамика заболеваемости эпидемическим паротитом в Российской Федерации  
**Figure.** Dynamics of mumps incidence in the Russian Federation



календаря профилактических прививок, как и во всем мире, отмечалось снижение заболеваемости ЭП с 483,0 на 100 тыс. населения до спорадического уровня – 1,38 на 100 тыс. населения в 2018 г. (рис.).

Вакцинопрофилактика эпидемического паротита, проводимая в стране с 1981 г., позволила снизить заболеваемость, число осложненных форм ЭП и смертности. Благодаря иммунизации сохранено более 2500 жизней, предупреждено около 2,5 млн случаев серозного менингита, а так же десятки тысяч случаев орхита, оофорита, панкреатита, а в последствии и сахарного диабета, мастита, преждевременных аборт.

В ходе проведенного анализа заболеваемости ЭП в стране, по данным федерального статистического наблюдения, за трехлетний период (2016–2018 гг.) выявилась территория риска по этой инфекции – Северо-Кавказский федеральный округ [7]. В округе заболеваемость ЭП в 2018 г. превышала среднюю по России почти в 12 раз (в Республики Дагестан в 33 раза). Сравнительная оценка возрастной структуры заболевших ЭП установила сдвиг заболеваемости на лиц подросткового возраста, посещающих общеобразовательные школы, и взрослых. В настоящее время удельный вес школьников и взрослых в возрасте 17–19 лет и 20–25 лет составляет более 60% [9–11].

На территории крупного промышленного региона Западного Урала - Пермский край в 2018 г. из 36 случая ЭП– 34 случая (94,5%) приходилось на взрослых трудоспособного возраста – с 18 до 49 лет [12].

В целях достижения достаточного популяционного иммунитета к ЭП охват профилактическими прививками среди декретированных лиц должен составлять не менее 95%. В России, начиная с 2002 г., охват своевременной вакцинацией ежегодно превышал 97,5%. При этом

иммунная прослойка при эпидемическом паротите не достигала нормативного уровня. Так, в 2007–2011 гг. среди совокупного населения Москвы и Московской области доля серонегативных лиц к ЭП в разных возрастных группах колебались от 4,0% (40–49 лет) до 21,4% (20–29 лет) и 16,7% (30–39 лет) [13,14]. При этом в 2017 и 2018 гг. отмечался подъем уровня заболеваемости ЭП соответственно 3,03 и 1,38, а на территории риска – 40,57 и 16,36 на 100 тыс. населения [7].

Оценка популяционного иммунитета к ЭП на территории Пермского края (2018 г.) выявила достаточно высокое число серонегативных лиц. Среди детей в возрасте 3–4 лет доля серонегативных составила 9,5%, 16–17 лет – 6%, среди 20–29 лет – 13,3%, 30–39 лет – 19,4% и у 40–49 лет – 8,4%. Наибольшее число серонегативных лиц оказалось в возрастной группе 20–39 лет. Проведенный экстренный динамический серологический скрининг контактных лиц с источником возбудителя инфекции во время вспышки эпидемического паротита на изучаемой территории (ноябрь 2017 г. – февраль 2018 г.) с числом пострадавших 12 хоккейного клуба «Молот-Прикамье» в возрасте от 21 до 27 лет позволил установить 9,6% серонегативных лиц и 6,4% с сомнительными результатами (коэффициент позитивности антител-IgG – 0,8–1,0), которым необходима экстренная вакцинация против эпидемического паротита (16,0%). При повторном обследовании среди исходно 84% серопозитивных лиц (коэффициент позитивности антител-IgG – 1,4–14,6) в дальнейшем происходило нарастание количества случаев с сомнительными результатами до 3 (10%), которым ранее была показана экстренная иммунизация.

В 2016–2017 гг. в США произошло значительное увеличение количества вспышек ЭП и рост числа клинических осложнений. Для купирования неблагоприятной эпидемической ситуации

Консультативный комитет по практике иммунизации (Advisory Committee on Immunization Practices – ACIP) определил, что третья доза вакцины для иммунизации населения против кори, эпидемического паротита, краснухи является безопасной и эффективной для предотвращения ЭП. В октябре 2017 г. рекомендовано введение третьей дозы для лиц, общавшихся с источником возбудителя инфекции, которые ранее вакцинированы двумя дозами вакцины [15].

Появление феномена «повзроствления» эпидемического паротита и регистрация периодических вспышек в многолетней практики вакцинации диктует необходимость совершенствования дальнейшей тактики вакцинопрофилактики с акцентом на взрослое население в рамках реализации Национального календаря профилактических прививок.

В условиях элиминации кори логично при «подчищающей» иммунизации коревой инфекции в возрастной группе до 55 лет (Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации «О проведении подчищающей иммунизации против кори на территории Российской Федерации» от 6 марта 2019 № 2) использовать дивакцину корь-паротит или тривакцину (корь-паротит-краснуха), поскольку не привитые против кори лица, скорее всего, ранее не прививались и от эпидемического паротита.

В Российской Федерации определен порядок выявления, лечения, изоляции больных, официальный учет и статистическое наблюдение случаев заболевания ЭП в соответствии с действующими санитарно-эпидемиологическими правилами СП 3.1.2952-11 «Профилактика кори, краснухи и эпидемического паротита», которые утверждены Главным государственным санитарным врачом РФ 28 июля 2011 г. Вирус эпидемического паротита обнаруживается в течение 9 дней с момента появления клинических симптомов [3,16]. Однако среди привитых выделение вируса происходит кратковременно и наблюдается в течение 2–3 дней [17,18]. Информативность используемых в мировой практике диагностических методов (вирусологический, молекулярно-генетический и серологический) в повседневной клинико-эпидемиологической практике напрямую зависит от сроков заболевания.

В стандарте оказания специализированной медицинской помощи детям не предусмотрена этиологическая лабораторная диагностика при подозрении на эпидемический паротит. В существующих клинических рекомендациях оказания медицинской помощи детям рекомендовано использование метода иммуноферментного анализа в качестве подтверждающего лабораторного теста пациентам с типичными клиническими формами (железистая – изолированное поражение только железистых органов, нервная – изолированное поражение только нервной системы – серозный

менингит, менингоэнцефалит, комбинированные – поражение центральной нервной системы и железистых органов), включая больных с клиническими проявлениями сиалоаденита, в случае верификации атипичных форм инфекции – молекулярно-биологический метод [19–21]. Специфические IgM-антитела к эпидемическому паротиту обнаруживаются на 1–4 день после появления первых клинических симптомов, их концентрация быстро нарастает и становится максимальной к 40–50 дню болезни. Считается, что их диагностическая ценность возрастает с пятого дня заболевания. При этом у привитых лиц специфические IgM-антитела к ЭП могут вообще отсутствовать или циркулировать кратковременно [17,22]. Наличие в сыворотке крови пациентов специфических антител-IgG к ЭП не позволяет установить срок давности развития заболевания. При этом диагностически значимым считается динамическое нарастание титра специфических антител-IgG к вирусу ЭП в 4 и более раз во второй пробе крови, через 2–3 недели от начала заболевания [13,18].

В Российской Федерации для подтверждения клинического диагноза ЭП в реакции ИФА используются отечественные тест-системы для проведения иммуноферментного анализа (производства ЗАО «Вектор-Бест», ЗАО «ЭкоЛаб», ЗАО «Биосервис»), ориентированные только на качественное и полуколичественное определение уровня специфических антител к эпидемическому паротиту. Национальные сертифицированные тест-системы для осуществления ПЦР-диагностики в нашей стране остаются не разработанными [14].

При сравнительной оценке диагностической значимости ОТ-ПЦР, по данным Maple P. A. (2015), Maillet M. (2015), L'Huillier A. G. (2018) установлена высокая чувствительность и специфичность данного метода и его применение в мировой клинико-эпидемиологической практике позволяет исключить гиподиагностику в условиях спорадического уровня заболеваемости и этиологически расшифровывать возникшие крупные вспышки паротита, особенно среди ранее привитых [3,18,23].

### Заключение

Современная эпидемическая ситуация по эпидемическому паротиту в Российской Федерации, характеризующаяся преобладанием в возрастной структуре заболеваемости подростков и лиц молодого трудоспособного возраста (феномен «повзроствления» паротитной инфекции) диктует необходимость в выборе декретированных возрастных групп взрослого населения для ревакцинации в рамках реализации Национального календаря профилактических прививок.

В условиях спорадического уровня заболеваемости и при осложнении эпидемической ситуации в целях правильной верификации диагноза эпидемического паротита требуется разработка стандартного определения клинического случая и клинических рекомендаций с внедрением их

в систему оказания медицинской помощи детям и взрослым.

Наибольшую диагностическую значимость в мировой практике в подтверждении клинического диагноза эпидемического паротита в первые дни заболевания следует признать за методом обратного-транскриптазной ПЦР с детекцией в режиме реального времени, позволяющей выявлять генетический материал вируса ЭП

в содержимом назофарингеальных и буккальных мазках от пациентов с ЭП. Разработка и апробация в клинической практике отечественных тест систем для проведения ПЦР в качестве подтверждающего теста обеспечит этиологическую расшифровку заболевших, исключит гиподиагностику и позволит своевременно назначить адекватную системную терапию пациентам с эпидемическим паротитом.

## Литература

1. Таточенко В. К., Озерецкий Н. А. Иммунопрофилактика -2018: справочник. М.: ПедиатрЪ; 2018.
2. Юминова Н. В., Контарова Е. О., Балаев Н. В., и др. Вакцинопрофилактика кори, эпидемического паротита и краснухи: задачи, проблемы и реалии. // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2011. Т. 4, № 59. С. 40–44.
3. Maple PA. Application of oral fluid assays in support of mumps, rubella and varicella control programs. *Vaccines (Basel)*. 2015; 3 (4): 988–1003.
4. Jin L, Örvell C, Myers R et al. Genomic diversity of mumps virus and global distribution of the 12 genotypes. // *Rev. Med.Virol.* 2015; 25 (2): 85–101.
5. Bodewes R, van Rooijen K, Cremer J et al. Optimizing molecular surveillance of mumps genotype G viruses. // *Infect. Genet. Evol.* 2019; 69: 230–234.
6. Westphal DW, Eastwood A, Levy A et al. A protracted mumps outbreak in Western Australia despite high vaccine coverage: a population-based surveillance study. // *Lancet Infect. Dis.* 2019; 19 (2): 177–184.
7. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году: государственный доклад. Доступно на: <http://15.rosпотребнадзор.ru/documents/10156/384533df-1c98-4f8d-b399-9904979be7fd>.
8. Вакцина MMR-II. Prescribing Information [Internet]. Merck Sharp and Dohme Corp. Доступно на: [https://www.merck.com/product/usa/pi\\_circulars/m/mmr\\_ii/mmr\\_ii\\_pi.pdf](https://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/m/mmr_ii/mmr_ii_pi.pdf)
9. Dos Santos BA, Ranieri TS, Bercini M et al. An evaluation of the adverse reaction potential of three measles-mumps-rubella combination vaccines. // *Rev PanamSalud Publica.* 2002; 12 (4): 240–6.
10. Шамсутдинова О. А. Живые аттенуированные вакцины для иммунопрофилактики. // *Инфекция и иммунитет.* 2017; 7 (2): 107–116.
11. Национальная иммунобиологическая компания разработала новую комбинированную вакцину Вактривир для профилактики кори, краснухи и паротита. // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2017. Т. 16, № 1. С. 75.
12. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Пермском крае в 2018 году: государственный доклад. Доступно на: [http://59.rosпотребнадзор.ru/rss\\_all/-/asset\\_publisher/Kq6J/content/id/1568562](http://59.rosпотребнадзор.ru/rss_all/-/asset_publisher/Kq6J/content/id/1568562).
13. Ноздрачева А. В., Семенов Т. А., Русакова Е. В. и др. Состояние популяционного иммунитета к вирусам кори, краснухи и эпидемического паротита у населения Москвы в 2016–2017 гг. // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2019. Т. 9, № 2. С. 31–38.
14. Юминова Н. В., Контаров Н. А., Погарская И. В., и др. Эпидемический паротит. Клиника, эпидемиология и генотипы вируса. // *Здравоохранение Кыргызстана.* 2018. № 2. С. 102–104.
15. Marin M, Marlow M, Moore KL et al. Recommendation of the advisory committee on immunization practices for use of a third dose of mumps virus-containing vaccine in persons at increased risk for mumps during an outbreak. // *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2018; 67 (1): 33–38.
16. Nunn A, Masud S, Kraiden M et al. // *J. Clin. Microbiol.* 2018; 56 (5). Доступно на: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29491021>.
17. Mankertz A, Beutel U, Schmidt FJ et al. Laboratory-based investigation of suspected mumps cases submitted to the German National Reference Centre for Measles, Mumps, and Rubella, 2008 to 2013. // *Int. J. Med. Microbiol.* 2015; 305: 619–626.
18. Maillot M, Bouvat E, Robert N et al. Mumps outbreak and laboratory diagnosis. // *J. Clin. Virol.* 2015; 62: 14–19.
19. Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям больным эпидемическим паротитом. Доступно на: <http://niidi.ru/dotAsset/011ddcf1-9b27-4554-8a21-df1af0354db2.pdf>.
20. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации №830Н от 9 ноября 2012 г. «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи детям при эпидемическом паротите легкой степени тяжести». Доступно на: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_141606/2ff7a8c72de3994f30496a0ccbb1ddaafaddf518/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_141606/2ff7a8c72de3994f30496a0ccbb1ddaafaddf518/).
21. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 832Н от 9 ноября 2012 г. «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи детям при эпидемическом паротите тяжелой степени тяжести». Доступно на: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_145939/2ff7a8c72de3994f30496a0ccbb1ddaafaddf518/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_145939/2ff7a8c72de3994f30496a0ccbb1ddaafaddf518/).
22. Patel LN, Arciuolo RJ, Fu J et al. Mumps outbreak among a highly vaccinated university community-new york city, january-april 2014. // *Clin Infect Dis.* 2017; 64 (4): 408–412.
23. Юминова Н. В., Контаров Н. А., Погарская И. В. и др. Эпидемический паротит. Клиника, эпидемиология и генотипы вируса. // *Здравоохранение Кыргызстана.* 2018; 2: 102–104.
24. L'Huillier AG, Eshaghi A, Racey CS et al. Laboratory testing and phylogenetic analysis during a mumps outbreak in Ontario, Canada. // *Virol. J.* 2018; 15 (1): 98.

## References

1. Tatochenko VK, Ozereckovsky NA, Fedorov AM. Immunoprophylaxis – 2011: Reference book. Moscow: PEDIATR; 2018 (In Russ.).
2. Yuminova NV, Kontarova EO, Balaev NV et al. Vaccination of measles, mumps and rubella: tasks, problems and realities. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2011; 4 (59):40–44 (In Russ.).
3. Maple PA. Application of oral fluid assays in support of mumps, rubella and varicella control programs. *Vaccines (Basel)*. 2015; 3 (4): 988–1003.
4. Jin L, Örvell C, Myers R et al. Genomic diversity of mumps virus and global distribution of the 12 genotypes. *Rev. Med.Virol.* 2015; 25 (2): 85–101.
5. Bodewes R, van Rooijen K, Cremer J et al. Optimizing molecular surveillance of mumps genotype G viruses. *Infect. Genet. Evol.* 2019; 69: 230–234.
6. Westphal DW, Eastwood A, Levy A et al. A protracted mumps outbreak in Western Australia despite high vaccine coverage: a population-based surveillance study. *Lancet Infect. Dis.* 2019; 19 (2): 177–184.
7. On the state of the sanitary-epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2018: state report. Available at: <http://15.rosпотребнадзор.ru/documents/10156/384533df-1c98-4f8d-b399-9904979be7fd/> (In Russ.).
8. Vaccine MMR-II. Prescribing Information [Internet]. Merck Sharp and Dohme Corp. Available at: [https://www.merck.com/product/usa/pi\\_circulars/m/mmr\\_ii/mmr\\_ii\\_pi.pdf](https://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/m/mmr_ii/mmr_ii_pi.pdf).
9. Dos Santos BA, Ranieri TS, Bercini M et al. An evaluation of the adverse reaction potential of three measles-mumps-rubella combination vaccines. *Rev PanamSalud Publica.* 2002; 12 (4): 240–6.
10. Shamsutdinova OA. Live attenuated vaccines for immunization. *Infection and Immunity.* 2017;7(2):107-116. (In Russ.).
11. National immunobiological company has developed a new combination vaccine Vactrivir for the prevention of measles, rubella and mumps. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2017; 16 (1): 75 (In Russ.).
12. On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Perm Territory in 2018: state report. Available at: [http://59.rosпотребнадзор.ru/rss\\_all/-/asset\\_publisher/Kq6J/content/id/1568562](http://59.rosпотребнадзор.ru/rss_all/-/asset_publisher/Kq6J/content/id/1568562). Accessed: 26 Sep 2019 (In Russ.).
13. Nozdracheva AV, Semenenko TA, Rusakova EV et al. The state of population immunity to measles, rubella and mumps viruses in the population of Moscow in 2016–2017. *Epidemiology and infectious diseases.* Actual issues. 2019; 9 (2): 31–38 (In Russ.).
14. Yuminova NV, Kontarova NA, Pogarskaya IV et al. Parotitis. Clinic, epidemiology and genotypes of the virus. *Health of Kyrgyzstan.* 2018; 2: 102–104 (In Russ.).
15. Marin M, Marlow M, Moore KL et al. Recommendation of the advisory committee on immunization practices for use of a third dose of mumps virus-containing vaccine in persons at increased risk for mumps during an outbreak. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2018; 67 (1): 33–38.
16. Nunn A, Masud S, Kraiden M et al. Diagnostic yield of laboratory methods and value of viral genotyping during an outbreak of mumps in a partially vaccinated population in British Columbia, Canada. *Clin. Microbiol.* 2018; 56 (5). Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29491021>.



17. Mankertz A, Beutel U, Schmidt FJ et al. Laboratory-based investigation of suspected mumps cases submitted to the German National Reference Centre for Measles, Mumps, and Rubella, 2008 to 2013. *Int. J. Med. Microbiol.* 2015; 305: 619–626.
18. Mailet M, Bouvat E, Robert N et al. Mumps outbreak and laboratory diagnosis. *J. Clin. Virol.* 2015; 62: 14–19.
19. *Clinical recommendations (treatment protocol) for the provision of medical care to children with mumps.* Available at: <http://niidi.ru/dotAsset/011ddcf1-9b27-4554-8a21-df1af0354db2.pdf> (In Russ.).
20. Order of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation № 830n of 9 November 2012. «The approval of the standard of specialized medical care for children with mild mumps». Available at: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_141606/2ff7a8c72de3994f30496a0ccbb1ddafdadfd518/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_141606/2ff7a8c72de3994f30496a0ccbb1ddafdadfd518/). (In Russ.).
21. Order of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation №832n of 9 November 2012. « Approval of the standard of specialized medical care for children with severe mumps ». Available at: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_145939/2ff7a8c72de3994f30496a0ccbb1ddafdadfd518/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_145939/2ff7a8c72de3994f30496a0ccbb1ddafdadfd518/). Accessed: 12 Sep 2019. (In Russ.).
22. Patel LN, Arciuolo RJ, Fu J et al. Mumps outbreak among a highly vaccinated university community-new york city, january–april 2014. *Clin Infect Dis.* 2017; 64 (4): 408–412.
23. L’Huillier AG, Eshaghi A, Racey CS et al. Laboratory testing and phylogenetic analysis during a mumps outbreak in Ontario, Canada. *Viol. J.* 2018; 15 (1): 98.

### Об авторах

- **Вадислав Васильевич Семериков** – д. м. н., профессор кафедры микробиологии Пермской государственной фармацевтической академии, 614990, Россия, г. Пермь, ул. Полевая, 2. +7 (919) 479-71-08, +7 (342) 236-46-15, metodkib1@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-5346-8104.
- **Надежда Васильевна Юминова** – д. б. н., профессор, заместитель директора по науке, заведующая лабораторией детских вирусных инфекций НИИ вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова. +7 (495) 917-5774, yuminova@mail.ru.
- **Нина Олеговна Постаногова** – ассистент на кафедре педиатрии с курсом поликлинической педиатрии Пермского государственного медицинского университета им. академика Е. А. Вагнера. +7(342)2127916, Nina40000@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-0559-1914
- **Людмила Васильевна Софронова** – д. м. н., профессор, кафедра педиатрии с курсом поликлинической педиатрии Пермского государственного медицинского университета им. академика Е. А. Вагнера. +7 (342) 2127916, pediatr-17@mail.ru. ORCID: 0000-0001-5524-8191.
- **Николай Александрович Контаров** – к. б. н., ведущий научный сотрудник НИИ вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова +7 (495) 674-01-99, kontarov@mail.ru.

Поступила: 28.10.19. Принята к печати: 28.11.19.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

### About the Authors

- **Vadislav V. Semerikov** – Dr. Sci. (Med.), professor of the Department of Microbiology Perm State Pharmaceutical Academy, Polevaya str. 2, Perm, 614990, Russia. +7 (919)479-71-08, +7 (342) 236-46-15, metodkib1@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-5346-8104.
- **Nadezhda V. Yuminova** – Doctor of Biological Sciences, Professor, Deputy Director for Science, Head of the Laboratory for Children’s Viral Infections of Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian, +7 (495) 917-5774, yuminova@mail.ru.
- **Nina OI. Postanogova** – assistant in Department of Pediatrics with Course of Outpatient Pediatrics of Perm State Medical University named after academician E. A.Wagner, Russian. +7 (342) 2127916, Nina40000@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-0559-1914
- **Lyudmila V. Sofronova** – Dr. Sci. (Med.), professor in Department of Pediatrics with a Course of Outpatient Pediatrics of Perm State Medical University named after academician E. A.Wagner, Russian. +7 (342) 2127916, pediatr-17@mail.ru. ORCID: 0000-0001-5524-8191
- **Nikolay AI. Kontarov** – Cand. Sci. (Biol.), leading researcher of Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian. +7 (495) 674-01-99, kontarov@mail.ru.

Received: 28.10.19. Accepted: 28.11.19.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

### ИНФОРМАЦИЯ РОСПОТРЕБНАДЗОРА

## Роспотребнадзор и Всемирная организация здравоохранения наращивают сотрудничество для борьбы с эпидемиями в Европе

(Пресс-релиз, 17.12.2019 г.)

На полях VI Совещания глав служб государств-членов Шанхайской организации сотрудничества, отвечающих за обеспечение санитарно-эпидемиологического благополучия, состоявшегося 16 декабря 2019 г. в Москве глава Роспотребнадзора Анна Попова провела двустороннюю встречу с Недрет Эмироглу, директором подразделения инфекционных заболеваний Европейского регионального бюро ВОЗ.

В ходе встречи обсуждался широкий круг вопросов текущего взаимодействия Роспотребнадзора и Всемирной организации здравоохранения в области профилактики, изучения и борьбы с инфекциями.

В частности, ВОЗ приветствовала вклад Российской Федерации в поддержку внедрения принципов Международных медико-санитарных правил (2005 г.) посредством реализации Роспотребнадзором с 2014 г. при поддержке Правительства Российской Федерации программы помощи государствам Восточной Европы и Центральной Азии. В рамках этой программы в страны-партнёры поставлены российские мобильные лаборатории, тест-системы, лабораторное оборудование и проведено обучение национальных кадров по российским методикам.

В связи с острой ситуацией в мире и в Европе по распространению кори и краснухи ЕРБ ВОЗ выразило заинтересованность в изучении опыта Российской Федерации по реализации национальных программ вакцинации населения, а также оказания содействия зарубежным странам в борьбе с корью. Так, Роспотребнадзор в настоящее время оказывает поддержку

в борьбе с корью ряду стран региона, включая государства СНГ, Монголию и Сербию. В рамках программы осуществляются поставки российской коревой вакцины, в частности в Беларусь и Киргизию.

Рассмотрен также вопрос преквалификации в ВОЗ российской вакцины против лихорадки Эбола «ЭпиВакЭбола», разработанной ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» и показавшей свою эффективность в Гвинейской Республике. В 2020 г. 5 тысяч доз вакцины будут поставлены в Демократическую Республику Конго. В настоящее время процесс сертификации ВОЗ российской вакцины находится в завершающей стадии, после чего препарат будет рекомендован Организацией к использованию для профилактики лихорадки Эбола.

В заключение стороны обсудили ход работы по приданию ГНЦ ВБ «Вектор» статуса Сотрудничающего центра ВОЗ по гриппу, ведущейся на протяжении последних лет. После согласования финальных технических аспектов научное учреждение Роспотребнадзора получит такой статус, что позволит повысить региональный и глобальный научный потенциал в области изучения вируса гриппа, особенностей его распространения и выработки профилактических мер по противодействию.

Таким образом взаимодействие Роспотребнадзора с ВОЗ и далее будет укрепляться в целях своевременного реагирования на угрозы эпидемий, координации совместных усилий и обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения.

Источник: [https://rospotrebнадzor.ru/region/rss/rss.php?ELEMENT\\_ID=13312](https://rospotrebнадzor.ru/region/rss/rss.php?ELEMENT_ID=13312)

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-6-81-89>

## Эпидемиологические риски: значение при районировании административных территорий и в активизации эпидемического процесса при инфекционных болезнях

Е. Г. Янович\*, Э. А. Москвитина

ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт, Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону

### Резюме

**Актуальность.** Наряду с теоретическими понятиями и определениями риска, категориями риска, принятыми при эпидемиологическом анализе инфекционных болезней, немаловажное значение при районировании административных территорий имеет выявление территорий риска. **Цель работы** – показать роль факторов риска при определении территорий риска и в генезе осложнений эпидемиологической ситуации. С учетом многофакторности эпидемического процесса при инфекционных болезнях отражены риски, используемые при районировании территорий, неблагоприятных по природно-очаговым особо опасным (чума, туляремия, сибирская язва, болезнь, вызванная вирусом Эбола, желтая лихорадка); арбовирусных (Крымская-Конго геморрагическая лихорадка, лихорадка Западного Нила) и антропонозных (холера и другие ОКИ норовирусной, ротавирусной, энтеровирусной и др. этиологии) инфекций. Показано значение факторов риска и условий для их реализации при ОКИ с водным путем распространения возбудителей (неудовлетворительное состояние водоснабжения и водопользования, миграция населения и др.) и ЧС, при которых определенные факторы риска могут способствовать осложнению эпидемической обстановки. **Заключение.** Использование факторов риска при районировании административных территорий направлено на совершенствование эпидемиологического надзора. Возможен переход факторов риска от потенциальных к реальным, приводящим к активизации эпидемического процесса.

**Ключевые слова:** эпидемиологический риски, факторы риска, районирование, административные территории  
Конфликт интересов не заявлен.

**Для цитирования:** Янович Е. Г., Москвитина Э. А. Эпидемиологические риски: значение при районировании административных территорий и в активизации эпидемического процесса при инфекционных болезнях. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2019; 18 (6): 81–89. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-6-81-89>.

### Epidemiological Risks: Importance when Zoning Administrative Territories and Activating the Epidemic Process during Infectious Diseases

EG Yanovich\*\*, EA Moskvitina

Rostov-on-Don Research Anti-plague Institute, Rostov-on-Don, Russia

#### Abstract

Along with the theoretical concepts and definitions of risk adopted in the epidemiological analysis of infectious diseases, the identification of «risk areas» is of great importance. **The aim** is to show the role of risk factors when determining the «risk areas» and in the genesis of complications of the epidemiological situation. Taking into account the multifactorial nature of the epidemic process under infectious diseases, we describe the risks used in zoning of natural focal particularly dangerous (plague, tularemia, anthrax, Ebola virus disease, Yellow fever); arbovirus (Crimean-Congo haemorrhagic fever, West Nile Fever and anthroponotic (cholera and other acute enteric infection (AEI) of norovirus, rotavirus and enterovirus etiology) infections. The importance of risk factors and conditions for their implementation in AEI with water pathogen distribution (unsatisfactory state of water supply and water use, population migration, etc.) and emergencies, in which certain risk factors can contribute to the complication of the epidemic situation, is shown. **Conclusion.** The use of risk factors in zoning of administrative territories is aimed at improving epidemiological surveillance. It is possible that potential risk factors can transfer to real, what results in activation of the epidemic process.

**Key words:** epidemiological risks, risk factors, zoning, administrative territories  
No conflict of interest to declare.

**For citation::** Yanovich EG, Moskvitina EA. Epidemiological Risks: Importance when Zoning Administrative Territories and Activating the Epidemic Process during Infectious Diseases. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2019; 18 (6): 81–89 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-6-81-89>.

\* Для переписки: Москвитина Эльза Афанасьевна, д. м. н., профессор, Главный научный сотрудник лаборатории эпидемиологии ООИ Ростовского-на-Дону противочумный институт, 344002, г. Ростов-на-Дону, ул. М. Горького, д. 117/40. +7 (863) 2343817, elza\_epid@mail.ru. ©Москвитина Э. А. и др.

\*\* For correspondence: Moskvitina Elza A., Dr. Sci. (Med.), professor, leading researcher of the Laboratory of Epidemiology of Especially Dangerous Infections Rostov-on-Don Research Anti-plague Institute str. 117/40 M. Gorky, Rostov-on-Don. Russia. 344002. +7 (863) 2343817, elza\_epid@mail.ru. ©Moskvitina E A et al.

**В** настоящее время все большее значение приобретает научное направление – «рискология», которое нашло отражение во многих дисциплинах, в том числе в эпидемиологии [1]. Становлению направления предшествовал период накопления теоретических и прикладных аспектов рискологии. Стало общепризнанным положение, высказанное В. Д. Беляковым (1985) о том, что первичным методическим приемом эпидемиологического надзора является ретроспективный анализ эпидемических проявлений различных нозологических форм с определением для каждой времени риска, групп риска и территорий риска, с выявлением конкретных факторов активизации эпидемиологического процесса [2].

**Цель обзора** – показать роль факторов риска при определении территорий риска и в генезе осложнений эпидемиологической ситуации.

В предисловии к монографии «Риск в эпидемиологии», вышедшей в 2007 г., Б. Л. Черкасский указывает, что «риск присутствует практически во всех сферах человеческой жизни, ... поэтому однозначно и универсально сформулировать его понятие невозможно» [3]. Действительно, в настоящее время единого определения этого понятия нет, так как оно зависит от сферы его использования. Риск рассматривается как «возможность наступления какого-либо неблагоприятного события». Как «событие или группу родственных случайных событий, наносящих ущерб объекту...» дано понятие риска в работе В. З. Кучеренко и Н. В. Эккерт (2012) [4]. ВОЗ определяет риск как вероятность вредных последствий или потерь в результате взаимодействия между естественным и обусловленным деятельностью человека воздействием [5]. В федеральном законе Российской Федерации «О техническом регулировании» (ФЗ от 27.12.2002 № 184-ФЗ) риск рассматривается как вероятность причинения вреда жизни или здоровью граждан, имуществу физических или юридических лиц, государственному или муниципальному имуществу, окружающей среде, жизни или здоровью животных и растений с учетом тяжести этого вреда. В ГОСТ Р 51897-2011 «Менеджмент риска. Термины и определения» риск трактуется «... как следствие влияния неопределенности на достижение поставленных целей».

В эпидемиологии риск, согласно определению Б. Л. Черкасского (2007), – это «вероятность реализации эпидемиологических опасностей при условии их взаимодействия, приводящей к осложнению эпидемиологической ситуации» [3]. При этом фундаментом эпидемиологического риска является понятие «опасность» – явление, влекущее за собой возникновение инфекционного процесса у одного человека или ряда лиц, которое может быть представлено каждым из трех составляющих эпидемического процесса [6]. В дополнение к определению риска Б. Л. Черкасского можно привести формулировку С. Н. Шугаевой и Е. Д. Савилова (2017), заключающуюся в том, что вероятное

негативное воздействие на заболеваемость в отдельных группах или населения в целом может быть реализовано через влияние внешних (техногенные, социальные, природные) и внутренних (особенности организма человека) факторов, действующих на определенной территории в определенное время [7]. Г. Г. Онищенко с соавт. (2013), рассматривая актуальные проблемы биологической безопасности в современных условиях, трактуют эпидемиологический риск с учетом его структурных компонентов как «потенциальную возможность осложнения эпидемиологической ситуации ... на определенной территории (эндемичной, энзоотичной – территории риска), в определенное время (время риска), среди определенных контингентов риска (контингенты риска)» [8].

Е. Д. Савилова и С. Н. Шугаевой (2018) считают, что наиболее обобщенная систематизация рисков в эпидемиологии приведена в формуле специальности этой науки, представленной в паспорте ВАК: «... Эпидемиология изучает заболеваемость населения путем анализа ее распределения по территории, среди различных групп населения и во времени для выявления причин, условий и механизмов ее развития...» [1].

Следует отметить, что понятие «риск» многогранно и многомерно, что объясняет отсутствие единой классификации рисков. По набору общих критериев риски сгруппированы: по объекту исследования (индивидуальные, социальные, технические и т.д.); источнику воздействия (природные, техногенные и т.д.); местоположению относительно объекта (внешние и внутренние); по механизму возникновения (связанные с неблагоприятными условиями, негативными явлениями, тенденциями и принятием решений в условиях неопределенности); степени влияния (неприемлимые, приемлемые, чрезмерные); относительно временного фактора (бессрочные, срочные); регулярности реализации (фундаментальные, спорадические) и другие [9,10]. Классификация рисков, приведенная Б. Л. Черкасским (2007 г.), включает, в первую очередь, понятия реальный (количественное выражение степени осложнения эпидемиологической ситуации) и потенциальный (возможность осложнения эпидемиологической ситуации при определенных условиях времени и места) риски. Также выделены риски по характеру возникающих последствий (риск заражения, заболевания); по количеству возможных пострадавших (индивидуальный, коллективный); по вероятному исходу заболевания (риск развития реконвалесцентного и хронического носительства, летального исхода) [3]. Классификация видов эпидемиологических рисков и их оценочные характеристики для логического сведения их в единую эпидемиологическую общность приведены также в работе Е. Д. Савилова, С. Н. Шугаевой (2018) [1].

Определение территорий риска является одной из основных задач в системе эпидемиологического

надзора за инфекционными болезнями. Б. Л. Черкасским (2007) «территория риска» определена как «пространственная единица (географическая или административно-политическая), которая характеризуется более высокими по сравнению с другими территориями показателями заболеваемости населения изучаемой инфекции, обусловленными присущими этой территории природными и/или социальными факторами риска» [3].

Риск-ориентированный подход при районировании административных территорий с учетом выявления территорий риска, использованием при этом эпизоотологических и эпидемиологических показателей при природно-очаговых инфекциях и эпидемиологических – при антропонозных, отражен в работах различных исследователей.

Е. В. Куклевым с соавт. (1999) разработан алгоритм количественной оценки эпидемического потенциала природных очагов чумы с учетом распространенности и интенсивности эпизоотических проявлений чумы и степени контакта населения с носителями и переносчиками возбудителя инфекции в данный момент времени. Алгоритм позволяет не только определять территории риска по заражению людей чумой, но дифференцировать их для оптимизации принятия управленческих решений и разработки профилактических мероприятий [11]. И. В. Кормиленко (2010) с применением комплекса эпидемиологических (заболеваемость) и эпизоотологических показателей (численность клеща *H. m. marginatum* – основного переносчика вируса Крымской-Конго геморрагической лихорадки (ККГЛ), обнаружения антигена или РНК вируса ККГЛ в пробах от клещей, мелких млекопитающих) были определены территории риска по степени эпидемической опасности инфицированности населения КГЛ, лихорадкой Ку и клещевыми боррелиозами [12]. Полученные данные легли в основу районирования административных районов Ростовской области и использовались при реализации задач совершенствования мероприятий по профилактике клещевых инфекций.

В работах М. В. Забашты (2012), К. С. Захарова с соавт. (2019) установлены административные районы различного риска инфицирования и вероятности формирования устойчивых природных очагов лихорадки Западного Нила (ЛЗН) в Ростовской и Саратовской областях на основании результатов исследования биологического материала на маркеры вируса ЛЗН, показателей заболеваемости лихорадкой ЛЗН, гидрографической сети, структуре и численности возможных носителей и переносчиков вируса ЛЗН [13,14].

Определение территорий риска по степени потенциальной эпидемической опасности природных очагов туляремии в Смоленской области (1941–2015 гг.) с использованием ГИС-технологий отражено в работе В. П. Попова с соавт. (2017) [15].

Ф. В. Логвиным (2019) выделены территории (зоны) риска по сибирской язве на основе

пространственного анализа стационарно неблагополучных пунктов с использованием в исследовании методики риск-ориентированной оценки потенциальной опасности наименьших административных образований Ростовской области. Это при распределении материальных средств для профилактики сибирской язвы позволило научно обосновать концентрацию ресурсов в выделенных зонах и ограничение использования территории в хозяйственных целях [16].

F. M. Shearer et al. (2018), основываясь на сведениях о количестве и видовом составе переносчиков и ландшафте, заболеваемости желтой лихорадкой в 1970–2016 гг. и учтя данные о вакцинации, создали математическую модель, с помощью которой определили зоны риска инфицирования желтой лихорадкой в 47 странах Северной, Южной Америки и Африки, [17].

W. S. Ajisehiri et al. (2018) на базе 18 критериев, отражающих географические, социально-экономические, показатели и параметры здравоохранения, разработали систему оценки риска возникновения вспышек лихорадки Эбола с тяжелыми последствиями для возможности определения приоритетных направлений ответных мер [18].

Результаты определения территорий риска по острым кишечным инфекциям (ОКИ) с водным путем распространения возбудителей на основе оценки комплекса показателей, характеризующих качество воды питьевого водоснабжения, рекреационного водопользования и других, с применением информационных технологий представлены в работе Л. И. Наркайтис с соавт. (2008). Благодаря этой работе стало возможным проводить оценку и анализ предвестников ухудшения эпидемиологической ситуации и прогнозировать заболеваемость ОКИ [19,20]. Углубленный анализ многолетних данных качества воды поверхностных водоемов I и II категории, воды из распределительной сети, ретроспективных и оперативных сведений о заболеваемости актуальными для Амурской области ОКИ (ротавирусная, норовирусная, энтеровирусная инфекции) позволил отнести «южную зону» Амурской области и г. Благовещенск к территориям риска по ОКИ с водным путем распространения возбудителей [21].

В исследовании А. В. Горобец (2005) показано (на примере Ростовской области), что использование методики определения эпидемического потенциала административных территорий (на уровне муниципального образования) при холере по комплексу показателей, характеризующих эпидемические проявления инфекции, социальные (водоснабжение, водопользование, миграция населения) и природные условия являются базисом для оценки и выявления территорий риска при осуществлении эпидемиологического надзора [22].

О. В. Васильевой (2015) оценены с использованием квартильного анализа факторы риска заноса и распространения холеры на примере

Ставропольского края. При этом степень риска каждой административной территории края рекомендовано учитывать при разработке санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий [23].

В аспекте рассматриваемого направления одним из основных в эпидемиологии является понятие «фактор риска» и другие категории риска, «... повышающие вероятность негативного влияния на заболеваемость, на распространенность какого-либо эпидемиологического явления» [7].

В. Д. Беляков, Р. Х. Яфаев (1989) рассматривали факторы риска как элементы социальной и природной среды, которые увеличивают риск возникновения заболеваний, или условия, формирующие инфекционную заболеваемость и включающие риск распространения эпидемического варианта возбудителя, риск заражения, риск возникновения заболевания в случае инфицирования [24]. В соответствии с определениями, принятыми в эпидемиологии, под фактором эпидемиологического риска подразумевается также какое-либо воздействие на человеческую популяцию, повышающее вероятность негативного влияния на заболеваемость [25,26]. Согласно классификации Б.Л. Черкасского (2007), выделяют социальные (демографические, экономические, связанные с питанием, водоснабжением и т.д.), природные (климатические, гидрологические, почвенные и т.д.) и биологические (генетические, иммунологические и т.д.) факторы риска [3].

Раскрытие предпосылок и предвестников эпидемического процесса при инфекционных болезнях непосредственно связано с потенциальными и реальными эпидемиологическими рисками, социальными, природными, биологическими факторами риска и условиями для возникновения и/или усиления влияния истинного фактора риска на активизацию эпидемического процесса [7,27,28]. Нельзя не отметить, что выявление факторов риска в эпидемиологических исследованиях предусматривает разграничение: что есть фактор риска и что есть условие для возникновения и/или усиления влияния факторов риска [7].

Многофакторность эпидемического процесса при острых кишечных инфекциях определяется основными эпидемиологическими факторами риска при водном (например, вода поверхностных водоемов, используемых в качестве источников для питьевого и рекреационного водопользования) и пищевом (пища, приготовленная с нарушением технологии; контаминированные молочные продукты; употребление сырых морепродуктов и т.д.) путях передачи возбудителей. Подтверждением факторов передачи, как факторов риска, при ОКИ с водным путем распространения возбудителей являются неудовлетворительное качество питьевой воды и поверхностных водоемов, используемых при водоснабжении и для рекреационных целей. В работах Л. И. Наркайтис с соавт. (2008),

Т. И. Фигуриной с соавт. (2009) указано на прямую корреляционную связь между качеством питьевой воды по микробиологическим показателям и уровнем заболеваемости ОКИ (вирусный гепатит А, ротавирусная инфекция и прочие) с водными факторами передачи возбудителей [20,29]. Уменьшение дебита открытых водоемов, ливневые дожди в жаркое время года также являются рисками в отношении острых кишечных инфекций, в том числе установленной этиологии, так как приводят к ухудшению качества воды, как фактора риска, по бактериологическим, вирусологическим и паразитологическим показателям [30,31].

Контаминация поверхностных водоемов, используемых в качестве источников питьевого водоснабжения или рекреационного водопользования, возбудителями ОКИ, в том числе холеры, свидетельствует о переходе от потенциальных к реальным рискам активизации эпидемического процесса. В исследованиях различных авторов отражены вспышки ОКИ, связанные с контаминацией питьевой воды, как фактора передачи (реального риска), возбудителями вирусного гепатита А, дизентерии, сальмонеллеза, энтеровирусной, норовирусной, ротавирусной инфекций в Хабаровском крае, Архангельской области, Республике Северная Осетия-Алания, (2009 г.) [32–34], а также за рубежом – в Испании (2002 г.), Швеции (2009 г.), Италии (2009 г.) [35–37]. При рекреационном водопользовании отмечены вспышки, обусловленные вирусами в Хабаровском крае (2002, 2006 гг.), Приморском крае (2000–2007 гг.) [33]. В работе Э. А. Москвитиной с соавт. (2017) определена в 85 субъектах Российской Федерации, различных по типам эпидемических проявлений, степень потенциальной эпидемической опасности поверхностных водоемов, используемых в качестве источников питьевого, водоснабжения и рекреационного водопользования. Авторы на основе показателей, характеризующих контаминацию поверхностных водоемов различными по эпидемической значимости *V. cholerae* O1 и O139 серогрупп, наличие сбросов недостаточно и неочищенных сточных вод и длительности периода выделения холерных вибрионов из поверхностных водоемов при ежегодной изоляции (годы), температуре воды, при которой выделены холерные вибрионы выявили потенциальные эпидемиологические риски (факторы риска), переходящие в реальные при реализации водного пути распространения возбудителя [38].

Также необходимо отметить, что по причине роста миграционной активности населения (туризм, паломничество, трудовая миграция) увеличивается вероятность проявления эпидемиологических рисков, связанных с завозом инфекций [39–41]. Как косвенный регулятор эпидемического процесса миграция населения может влиять на его активизацию и распространение инфекционных болезней, в том числе ОКИ с преимущественно водным

путем распространения. Установлено, что Амурская область, ввиду приграничного расположения, относится к территориям с высоким риском заноса энтеровирусной инфекции из КНР и других стран Азии [21]. При анализе заболеваемости энтеровирусами в Хабаровском крае выявлено сходство вирусов ЕСНО-30 (2008 г.), ЕСНО-6 (2011 г.) со штаммами, изолированными в КНР. При исследовании клинического материала от больных энтеровирусной инфекцией в 2012 г. в Хабаровском крае установлено генетическое сходство с французскими штаммами 2009–2010 гг. При молекулярно-генетическом и филогенетическом анализе более чем 90% штаммов вируса Коксаки (2013 г.), выявленных в Хабаровском крае, имели сходство со штаммами из Японии (2013 г.), КНР (2009–2010, 2012 гг.), Испании (2008 г.) и Франции (2011 г.), что послужило доказательством их заносного происхождения [42]. Самым ярким примером является занос паломниками холеры в Республику Дагестан с последующей активизацией эпидемического процесса [43]. Заносы холеры в Казань (2001 г.) и Ростовскую область (2005 г.) из Таджикистана [44,45] можно рассматривать как условие для реализации факторов риска – водных факторов передачи возбудителя при рекреационном водопользовании во время локальных вспышек.

Следует отметить, что миграция населения является одним из основных социальных факторов эпидемиологического риска с возможностью перехода от потенциальных к реальным рискам активизации эпидемического процесса. Определение степени потенциальной эпидемической опасности миграции населения в возможности заноса холеры в Россию через пункты пропуска на Государственной границе на основе показателя интенсивности прибытий из стран, неблагополучных по холере, также указывает на миграцию населения как потенциальный фактор риска возможной активизации эпидемического процесса [46].

Немаловажным в генезе осложнений эпидемиологической ситуации является наличие условий для возникновения и/или влияния факторов риска на реализацию водных факторов передачи возбудителей ОКИ. Таковыми являются сбросы сточных вод, в том числе аварийных, неудовлетворительное состояние водопроводных сетей (износ), приводящее к авариям (Хабаровский край, Республика Дагестан 2016 г.) [33,47], а также чрезвычайные ситуации – сели, наводнения, землетрясения, которые могут привести к повреждению систем водоснабжения и водопользования и контаминации источников питьевой воды (Хабаровский край, 2013 г.; Краснодарский край, 2012 г.) [42,48]. В ранее опубликованной статье авторы (2019) в рамках определения эпидемического потенциала административных территорий на уровне субъекта, представили оценку степени потенциальной эпидемической опасности условий

централизованного питьевого водоснабжения и рекреационного водопользования, как потенциальных эпидемиологических рисков реализации водного пути распространения ОКИ, в том числе холеры [49].

Уместно констатировать, что риски неразрывно связаны с таким понятием, как «чрезвычайные ситуации» (ЧС), которые, как правило, создают условия, способствующие через определенные факторы риска активизации эпидемического процесса и осложнений эпидемиологической обстановки. ВОЗ определяет ЧС как внезапное явление, требующее немедленных действий, которое может возникнуть в результате эпидемий, природных или техногенных катастроф, гражданских беспорядков или других антропогенных причин [5]. ЧС социального характера, такие как войны, гражданские конфликты на фоне экономической и политической нестабильности могут привести к началу вспышки или усугублению имеющейся эпидситуации. Приводя к полному или частичному разрушению инфраструктуры, нарушению работы системы здравоохранения, голоду, миграции населения как внутри страны, так и за ее пределы, указанные ЧС оказывают непосредственное влияние на возникновение вспышек различных инфекционных болезней [50,51]. Также источниками социальных факторов риска, влекущих осложнения эпидемиологической ситуации, могут служить техногенные ЧС, которые приводят к нарушению нормальных условий жизни и деятельности населения с нанесением ущерба имуществу, народному хозяйству и окружающей природной среде (ГОСТ 22.0.05-97 «Безопасность в чрезвычайных ситуациях. Техногенные чрезвычайные ситуации. Термины и определения»). Такие социальные условия как отсутствие развитой системы водоснабжения и водоотведения, неудовлетворительные санитарные условия, недостаток квалифицированной медицинской помощи также могут способствовать активизации эпидемического процесса [52,53]. Под влиянием геологических (землетрясение, извержение вулкана, оползни и т.д.), гидрологических (наводнение, цунами, сели и т.д.); метеорологических (ураганы, смерчи, ливни, засуха и т.д.) природных ЧС есть вероятность включения социальных факторов риска, что, в свою очередь, может привести к активизации эпидемического процесса [54–56].

С целью прогнозирования ОКИ при возникновении ЧС в рамках работы по обоснованию тактики санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий в условиях чрезвычайной ситуации З. З. Каболовой (2009) проведено районирование административных территорий Республики Северная Осетия-Алания на основании расчета интегрированного показателя риска инфицирования населения ОКИ (вирусный гепатит А, сальмонеллез, дизентерия) [32]. Т. А. Зайцева с соавт. (2016) с использованием метода сигмальных отклонений от среднестатистических показателей заболеваемости

дизентерией провели ранжирование Хабаровского края по степени потенциальной эпидемической опасности возникновения заболевания с целью оптимизации проведения мероприятий по вакцинации и неспецифической профилактике в условиях ликвидации последствий ЧС [57]. Тщательная оценка рисков может снизить вероятность возникновения и распространения инфекционных болезней, регламентированных Международными медико-санитарными правилами (2005 г.) [58], которые могут стать причиной чрезвычайной ситуации, имеющей международное значение в области общественного здравоохранения, в том числе при массовых мероприятиях международного уровня. Потенциальная эпидемическая опасность мероприятий с международным участием – «это эпидемический потенциал, образуемый суммой эпидемиологических рисков, обусловленных естественно существующими эпидемиологическими опасностями (местными и заносными), присущими району массовых мероприятий, и дополнительными, привносимыми (заносными), способными, перерасти в ЧС санитарно-эпидемиологического характера международного значения» [59]. В исследованиях С. К. Удовиченко (2014), М.А. Пяташиной (2015) отражена разработка методических подходов для оценки эпидемиологических рисков при массовых мероприятиях с международным участием [60,61]. Для планирования профилактических и противоэпидемических мероприятий перед проведением зимней Универсиады 2019 г. в г. Красноярске была проведена оценка заболеваемости актуальными высококонтагиозными инфекциями в мире (по ретроспективным и оперативным данным) и внешних рисков по степени возможного их заноса и распространения [62].

Анализ внутренних эпидемиологических рисков позволил провести дифференциацию природно-очаговых территорий Республики Татарстан по степени эпидемической опасности для определения объемов профилактических обработок в период проведения матчей ЧМ по футболу

2018 г. [63]. В рамках подготовки к 11 саммиту G20 (2016 г.) в г. Ханчжоу также была проведена оценка внутренних рисков возникновения острых респираторных, кишечных инфекций, а также возможности импорта инфекционных болезней, таких как Ближневосточный респираторный синдром и других [64].

Представляет интерес работа А. К. Носкова с соавт. (2013), в которой представлены подходы к оценке внешних и внутренних рисков возникновения ЧС с целью определения территорий риска на уровне муниципальных образований [65].

### Заключение

Таким образом, установлено, что наряду с теоретическими понятиями и определениями риска, категорий риска, принятыми при эпидемиологическом анализе инфекционных болезней, немаловажное значение имеет выявление при районировании административных территорий – территорий риска. При этом предусмотрено использование комплекса показателей (эпидемиологических, эпизоотологических, микробиологических, демографических и других) по сути – факторов риска при природно-очаговых особо опасных (чума, туляремия, сибирская язва, болезнь, вызванная вирусом Эбола, желтая лихорадка); арбовирусных (КГЛ; ЛЗН) и антропонозных (холера и других ОКИ норовирусной, ротавирусной, энтеровирусной и др. этиологии) инфекциях.

Активизация эпидемического процесса при инфекционных болезнях, в том числе при ОКИ с водным путем распространения возбудителей, обусловлена эпидемиологическими рисками (неудовлетворительное состояние водоснабжения и водопользования, миграция населения и др.) и различного происхождения ЧС, как источниками, способствующими функционированию различных факторов риска с переходом их от потенциальных к реальным и возникновению эпидемий на глобальном и других территориальных уровнях.

### Литература

1. Савилов Е. Д., Шугаева С. Н. Эпидемиологический риск: систематизация видов и их оценочные характеристики. // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2018. 23 (4). С. 199–203.
2. Беляков В. Д. Эпидемиологический надзор – основа современной организации противоэпидемической работы. // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 1985. 5. С. 53–58.
3. Черкасский Б. Л. Риск в эпидемиологии. // М.: *Практическая медицина*; 2007.
4. Кучеренко В. З., Эжерт Н. В. Организационно-управленческие проблемы рисков в здравоохранении и безопасности медицинской практики. // *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2012. 67 (3). С. 4–9.
5. World Health Organization. *Communicable disease alert and response for mass gatherings: key considerations*. WHO. Geneva; 2008.
6. Черкасский Б. Л. Понятие «риск» в эпидемиологии. // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2006. № 4. С. 5–10.
7. Шугаева С. Н., Савилов Е. Д. Риск в эпидемиологии: терминология, основные определения и систематизация понятий. // *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2017. № 6 (97). С. 73–78.
8. Онищенко Г. Г., Смоленский В. Ю., Ежлова Е. Б. и др. Актуальные проблемы биологической безопасности в современных условиях. Часть 2. Понятийная, терминологическая и определительная база биологической безопасности. // *Вестник РАМН*. 2013. № 11. С. 4–11.
9. Быков А. А., Порфирьев Б. Н. Об анализе риска, концепциях и классификации рисков. // *Проблемы анализа риска*. 2006. Т. 3, № 4. С. 319–337.
10. Виншняков Я. Д., Радаев Н. Н. *Общая теория рисков: учебное пособие для студентов высших учебных заведений*. Изд. 2е, исправленное. М.: Издательский центр «Академия». 2008.
11. Куклев Е. В. *Количественная оценка эпидемического потенциала природных очагов чумы: Автореф. дисс. ... д. м. н. Саратов*; 1999.
12. Кормиленко И. В. *Экологические и эпидемиологические аспекты Крымской геморрагической лихорадки, лихорадки Ку и иксодовых клещевых боррелиозов Ростовской области: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Ростов-на-Дону*; 2010.
13. Забашта М. В. *Экологические и эпидемиологические аспекты лихорадки Западного Нила: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Ростов-на-Дону*; 2012.

14. Захаров К. С. Формирование природных и антропогенных очагов лихорадки Западного Нила в Саратовской области: Автореф. дисс. ... к. м. н. Саратов; 2019.
15. Попов В. П., Ватлина Т. В., Воробьева М. В. и др. Районирование Смоленской области по степени потенциальной эпидемической опасности природных очагов туляремии. // Проблемы особо опасных инфекций. 2017. № 4. С. 62–65.
16. Лозвин Ф. В. Совершенствование эпидемиологического надзора за сибирской язвой в Ростовской области с использованием ГИС-технологий: Автореф. дисс. ... к. м. н. Ростов-на-Дону; 2019.
17. Shearer FM, Longbottom J, Browne AJ et al. Existing and potential infection risk zones of yellow fever worldwide: a modelling analysis. // *Lancet Global Health*. 2018; 6 (3): 270–278.
18. Ajisejiri WS, Chughtai AA, MacIntyre CR. A Risk analysis approach to prioritizing epidemics: Ebola virus disease in West Africa as a case study. // *Risk Analysis*. 2018; 38 (3): 429–441.
19. Наркайтис Л. И., Данилов А. Н., Яшечкин Ю. И. и др. Прогнозирование заболеваемости населения Саратова кишечными инфекциями с водным путем передачи. // Проблемы особо опасных инфекций. 2008; 1 (95): 59–60.
20. Наркайтис Л. И., Елисеев Ю. Ю., Яшечкин Ю. И. и др. Разработка базы данных кишечных инфекций с водным путем передачи. // Саратовский научно-медицинский журнал. 2008; 3: 19–22.
21. Курганова О. В. Районирование территорий Амурской области по риску заболеваемости актуальными острыми кишечными инфекциями с возможной реализацией водного пути передачи возбудителей. // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. 2015; 29: 27–33.
22. Горобец А. В. Определение эпидемического потенциала административной территории при холере с использованием комплекса показателей: Автореф. дисс. ... к. м. н. Ростов-на-Дону; 2005.
23. Васильева О. В. Распространение и свойства холерных вибрионов, обусловивших вспышки холеры Эль Тор на Кавказе в период седьмой пандемии: Автореф. дисс. ... к. м. н. Москва; 2015.
24. Беляков В. Д., Яфаев Р. Х. Эпидемиология: Учебник. М.: Медицина. 1989.
25. Шкарин В. В., Благодарова А. С. Термины и определения в эпидемиологии: словарь. изд. 3е, исправленное и дополненное. // Н. Новгород: Издательство Нижегородской государственной медицинской академии. 2015.
26. Брыко Н. И., Онищенко Г. Г., Покровский В. И. Руководство по эпидемиологии инфекционных болезней. Т.1. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство»; 2019.
27. Черкасский Б. Л. Эпидемиологический диагноз. М.: Медицина; 1990.
28. Черкасский Б. Л. Руководство по общей эпидемиологии. М.: Медицина; 2001.
29. Фигурина Т. И., Щадрин С. Ю., Карлова Т. В. и др. Оценка риска хозяйственно-питьевого водоснабжения населения Вологодской области. Пути и механизмы управления. // Гигиена окружающей и производственной среды. 2009. № 2 (31). С. 70–73.
30. Сергеевич В. И. Острые кишечные инфекции. Водный путь передачи возбудителей. // Врач. 2013. № 7. С. 74–76.
31. Сергеевич В. И. Эпидемиология острых кишечных инфекций. // Пермь: ГОУ ВПО ПГМА им. акад. Е. А. Вагнера Росздрава; 2008.
32. Каболова З.З. Обоснование тактики противоэпидемических и санитарно-гигиенических мероприятий в условиях чрезвычайных ситуаций: Автореф. дисс. ... к. м. н. Москва; 2009.
33. Новик Е. С., Резник В. И., Караванская Т. Н. и др. Значимость водного фактора в возникновении вспышек энтеровирусной инфекции на территории Хабаровского края и Приморья. // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. 2009. № 14. С. 6–13.
34. Бадакова Е. В., Унгуриян Т. Н., Тулакин А. В. Эпидемиологический анализ групповой заболеваемости острыми кишечными инфекциями водной этиологии на территории Архангельской области. // Здравоохранение Российской Федерации. 2017. № 61 (3). С. 138–142.
35. Arias C, Sala MR, Domínguez A et al. Waterborne epidemic outbreak of *Shigella sonnei* gastroenteritis in Santa Maria de Palautordera, Catalonia, Spain. *Epidemiology & Infection*. 2006; 134 (3): 598–604.
36. Scarcella C, Carasi S, Cadoria F et al. An outbreak of viral gastroenteritis linked to municipal water supply, Lombardy, Italy, June 2009. *EuroSurveillance*. 2009; 14 (29). атр. 5.
37. Riera-Montes M, Brus Sjölander K, Allestam G. Waterborne norovirus outbreak in a municipal drinking-water supply in Sweden. *Epidemiology & Infection*. 2011; 139 (12): 1928–1935.
38. Москвитина Э. А., Тюленева Е. Г., Самородова А. В., и др. Эпидемиологическая оценка поверхностных водоемов с учетом контаминации их холерными вибрионами O1 и O139 серогрупп как составляющая при определении эпидемического потенциала административной территории. // Здоровье населения и среда обитания. 2017. № 7 (292). С. 44–49.
39. Бронштейн А. М., Малышев Н. А., Сергиев В. П. Медицинские проблемы паломнического туризма в страны Азии. // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2005. № 6. С. 24–28.
40. Попова А. Ю., Смоленский В. Ю., Ежлова Е. Б. и др. Объединение международных усилий по реагированию на угрозы биологического характера и обеспечению санитарно-эпидемиологического благополучия населения в современных условиях. // Обеспечение эпидемиологического благополучия в государствах-участниках СНГ. Материалы XIV Межгосударственной научно-практической конференции. Саратов; 2018б. С. 8–11.
41. Еровицников А. А., Зверева Н. Н., Сайфуллин М. А. и др. Профилактика завозных инфекционных заболеваний у путешественников. // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2018. № 18 (5). С. 89–95.
42. Троценко О. Е., Отт В. А., Онищенко Г. Г. и др. Эпидемиологическая характеристика энтеровирусной инфекции в Хабаровском крае в условиях чрезвычайной гидрологической ситуации. // Проблемы особо опасных инфекций. 2014. № 1. С. 83–86.
43. Онищенко Г. Г., Беляев Е. Н., Москвитина Э. А. и др. Холера в Дагестане: прошлое и настоящее. Ростов-на-Дону: «Полиграф»; 1995.
44. Онищенко Г. Г., Москвитина Э. А., Кологоров А. И. и др. Вспышка холеры в Казани 2001 году. // Проблемы особо опасных инфекций. 2001. С. 15–26.
45. Онищенко Г. Г., Ломов Ю. М., Москвитина Э. А., и др. Холера обусловленная *Vibrio cholerae* O1 *StxAV*-*trxAB*+. // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2007. № 2. С. 23–29.
46. Тюленева Е. Г., Москвитина Э. А. Эпидемиологическая оценка миграции населения в возможность заноса холеры в субъекты Российской Федерации. // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2018. № 3. С. 3–10.
47. Тагирова З. Г., Ахмедов Д. Р., Зильпукарова Н. М.-Г. и др. Эпидемиологическая ситуация по острым кишечным инфекциям в Республике Дагестан за 2011–2015 гг. // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2016. № 21 (5). С. 290–295.
48. Лаврик Е. П., Трухина Г. М., Кисанова Т. В. и др. Основы обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения в периоды подтопления территории района. // Здоровье населения и среда обитания. 2018. № 7 (304). С. 35–38.
49. Москвитина Э. А., Янович Е. Г. Определение степени потенциальной эпидемической опасности условий водоснабжения и рекреационного водопользования, как составляющих, при определении эпидемического потенциала административной территории. // Здоровье населения и среда обитания. 2019. № 2 (311). С. 45–50.
50. Ozaras R, Leblebicioglu H, Sunbul M et al. The Syrian conflict and infectious diseases. // *Expert Rev. Anti Infect Ther*. 2016; 14 (6): 547–555.
51. Rabaan A. Cholera: an overview with reference to the Yemen epidemic. // *Frontiers of Medicine*. 2018: 1–16.
52. Connolly MA, Gayer M, Ryan MJ et al. Communicable diseases in complex emergencies: impact and challenges. // *Lancet*. 2004; 364 (9449): 1974–1983.
53. Adagbada A.O., Adesida S.A., Nwaokorie F.O., et al. Cholera epidemiology in Nigeria: an overview. // *Pan. Afr. Med. J*. 2012. Vol. 12. P. 59.
54. Koley H, Ray N, Chowdhury G et al. Outbreak of cholera caused by *Vibrio cholerae* O1 El Tor variant strain in Bihar, India. // *Jpn. J. Infect. Dis*. 2014; 67 (3): 321–326.
55. Shah MA, Mutreja A, Thompson N et al. Genomic epidemiology of *Vibrio cholerae* O1 associated with floods, Pakistan, 2010. // *Emerg. Infect. Dis*. 2014; 20 (1): 13–20.
56. Leckebusch G.C., Abdussalam A.F. Climate and socioeconomic influences on interannual variability of cholera in Nigeria. // *Health Place*. 2015. № 34. p. 107–117.
57. Зайцева Т. А., Балахонов С. В., Корота Т. В., и др. Организация вакцинопрофилактики дизентерии в условиях чрезвычайной ситуации, связанной с наводнением (на примере Хабаровского края). // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2016. № 5 (90). С. 72–78.
58. Международные медико-санитарные правила (2005 г.). Женева: ВОЗ. 2006. 7 с.
59. Онищенко Г. Г., Паташина М. А., Удовиченко С. К. и др. О двухуровневой структуре потенциальной эпидемической опасности массовых мероприятий с международным участием. // Проблемы особо опасных инфекций. 2015. № 1. С. 5–9.
60. Удовиченко С.К. Потенциальная эпидемическая опасность массовых мероприятий с международным участием: научные и практические аспекты: Автореф. дисс. ... к. м. н. Саратов; 2014.
61. Паташина М. А. Научные основы обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия международных массовых мероприятий и их реализация на примере XXVII Всемирной летней Универсиады в городе Казани: Автореф. дисс. ... д. м. н. Саратов; 2015.
62. Попова А. Ю., Балахонов С. В., Горяев Д. В. и др. Оценка рисков завоза и распространения опасных инфекционных болезней в период проведения XXIX Всемирной зимней Универсиады 2019 года в Красноярске. // Здоровье населения и среда обитания. 2018б. № 6 (303). С. 4–11.
63. Борисова Л. О., Авдонина Л. Г., Паташина М. А. Опыт работы Управления Роспотребнадзора по Республике Татарстан по профилактике внутренних эпидемиологических рисков в период подготовки и проведения Чемпионата мира по футболу 2018 г. // Проблемы особо опасных инфекций. 2018; 4: 27–32.
64. Qi X, Wang X, He F et al. Risk assessment for emergency events of infectious disease in outlying areas of large-scale activities. // *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2018; 47 (2): 124–130.
65. Носков А.К., Вишняков В.А., Лапа С.Э., и др. Санитарная охрана территории субъекта Российской Федерации. Сообщение 2. Дифференциация территории субъекта РФ по риску возникновения болезней, представляющих опасность для населения. // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской Академии Медицинских Наук. 2013; 1 (89): 140–144.



## References

- Savilov ED, Shugaeva SN. Epidemiological risk: systematization of species and their assessment characteristics. *Epidemiology and infectious diseases*. 2018; 23 (4): 199–203 (In Russ).
- Belyakov VD. Epidemiological surveillance is the basis of modern organization of anti-epidemic work. *Journal of Microbiology, epidemiology and Immunobiology*. 1985; 5: 53–58 (In Russ).
- CHerkasskij BL. Risk in epidemiology. Moscow: Prakticheskaya medicina; 2007 (In Russ).
- Kucherenko VZ, Ekkert NV. Organizational and management problems of risks in health care and safety of medical practice. *Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk*. 2012; 67 (3): 4–9 (In Russ).
- World Health Organization. Communicable disease alert and response for mass gatherings: key considerations WHO. Geneva: 2008.
- CHerkasskij BL. The concept of «risk» in epidemiology. *Epidemiology and infectious diseases*. 2006; 4: 5–10 (In Russ).
- Shugaeva SN, Savilov ED. Risk in epidemiology: terminology, basic definitions and systematization of concepts. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2017; 6 (97): 73–78. (In Russ).
- Onishchenko GG, Smolenskij VYu, Ezhlova EB, et al. Actual problems of biological safety in modern conditions. Part 2. Conceptual, terminological and definitive base of biological safety. *Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk*. 2013; 11: 4–11 (In Russ).
- Bykov AA, Porfir'ev BN. On risk analysis, concepts and risk classification. *Issues of risk analysis*. 2006; 3(4): 319–337 (In Russ).
- Vinshnyakov YAD, Radaev NN. General risk theory: textbook for students of higher educational institutions. 2nd ed. Moscow: Izdatel'skij centr «Akademiy». 2008 (In Russ).
- Kuklev EV. Kolichestvennaya ocenka epidemicheskogo potenciala prirodnykh ochagov chumy [abstract of dissertation]. Saratov; 1999 (In Russ).
- Kormilenko IV. Ekologicheskie i epidemiologicheskie aspekty Krymskoy gemorragicheskoy lihoradki, lihoradki Ku i iksoodovykh kleshchevyyh borreliozov v Rostovskoy oblasti [abstract of dissertation]. Rostov-on-don; 2010 (In Russ).
- Zabashka MV. Ekologicheskie p epidemiologicheskie aspekty lihoradki Zapadnogo Nila [abstract of dissertation]. Rostov-on-don; 2012. (In Russ).
- Zaharov KS. Formirovaniye prirodnykh i antropurgicheskikh ochagov lihoradki Zapadnogo Nila v Saratovskoy oblasti [abstract of dissertation]. Saratov; 2019.
- Popov PV, Vatlina TV, Vorobyeva MV, et al. Zoning of Smolensk region according to the degree of potential epidemic danger of natural foci of tularemia. *Problems of particularly dangerous infections*. 2017; 4: 62–65 (In Russ).
- Logvin FV. Sovershenstvovanie epidemiologicheskogo nadzora za sibirskoy yazyvoj v Rostovskoy oblasti s ispol'zovaniem GIS-tehnologij [abstract of dissertation]. Rostov-on-don; 2019 (In Russ).
- Shearer FM, Longbottom J, Browne AJ, et al. Existing and potential infection risk zones of yellow fever worldwide: a modelling analysis. *Lancet Global Health*. 2018; 6 (3): 270–278.
- Ajisegiri WS, Chughtai AA, MacIntyre CR. A Risk Analysis Approach to Prioritizing Epidemics: Ebola Virus Disease in West Africa as a Case Study. *Risk Analysis*. 2018; 38 (3): 429–441.
- Narkaytis LI, Danilov AN, Yashechkin Yul., et al. Prediction of morbidity of the population of Saratov intestinal infections with water transmission. *Problems of particularly dangerous infections*. 2008a; 1: 59–60 (In Russ).
- Narkaytis LI, Eliseev YuYu, Yashechkin Yul., et al. Development of a database of intestinal infections with water-borne transmission. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2008b; 3: 19–22 (In Russ).
- Kurganova OV. Zoning of the territories of the Amur region on the risk of morbidity of acute acute intestinal infections with the possible implementation of the waterway of transmission of pathogens. *Dal'nevostochnyy zhurnal infekcionnoj patologii*. 2015; 29: 27–33.
- Gorobec AV. Opredeleniye epidemicheskogo potenciala administrativnoy territorii pri holere s ispol'zovaniem kompleksa pokazatelej [abstract of dissertation]. Rostov-on-don; 2005 (In Russ).
- Vasil'eva OV. Rasprostraneniye i svoystva holernykh vibriionov, obuslovivshikh vspyski holery El' Tor na Kavkaze v period sed'moj pandemii [abstract of dissertation] Moscow; 2015 (In Russ).
- Belyakov VD, Yafaev RH. *Epidemiology: Textbook*. Moscow: Medicina; 1989. (In Russ).
- SHkarin VV, Blagoravova AS. Terms and definitions in epidemiology: dictionary. 3rd ed. N. Novgorod: Izdatel'stvo Nizhegorodskoy gosudarstvennoy medicinskoj akademii. 2015. (In Russ).
- Briko NI, Onishchenko GG, Pokrovsky VI. Guidelines for the epidemiology of infectious diseases. Vol. 1. Moscow: OOO «Izdatel'stvo «Meditsinskoe informacionnoe agentstvo»; 2019 (In Russ).
- CHerkasskij BL. Epidemiological diagnosis. Moscow: Medicina; 1990 (In Russ).
- CHerkasskij BL. A guide to General epidemiology. Moscow: Medicina; 2001 (In Russ).
- Figurina TI, Shadrina SYu, Karlova TV, et al. Risk assessment of drinking water supply to the population of the Vologda oblast. *Ways and mechanisms of management. Gigena okruzhayushchej i proizvodstvennoy sredy*. 2009; 2 (31): 70–73 (In Russ).
- Sergevnik VI. Acute intestinal infection. *Water transmission of pathogens. Vrach (The Doctor)*. 2013; 7: 74–76 (In Russ).
- Sergevnik VI. Epidemiology of acute intestinal infections. Perm: GOU VPO PGMa im. Acad. EA Vagner of Roszdrav; 2008 (In Russ).
- Kabolova ZZ. Obosnovaniye taktiki protivoepidemicheskikh i sanitarno-gigienicheskikh meropriyatij v usloviyah chrezvychajnykh situacij [abstract of dissertation] Moscow; 2009 (In Russ).
- Novik ES, Reznik VI, Karavyanskaya TN, et al. The importance of the water factor in the occurrence of outbreaks of enterovirus infection in the Khabarovsk territory and Primorye. *Dal'nevostochnyy zhurnal infekcionnoj patologii*. 2009; 14: 6–13 (In Russ).
- Bajdakova EV, Unguryanu TN, Tulakin AV. Epidemiological analysis of the group incidence of acute intestinal infections of water etiology in the Arkhangelsk region. *Health Care of The Russian Federation*. 2017; 61 (3): 138–142 (In Russ).
- Arias C, Sala MR, Dominguez A, et al. Waterborne epidemic outbreak of *Shigella sonnei* gastroenteritis in Santa Maria de Palautordera, Catalonia, Spain. *Epidemiology & Infection*. 2006; 134 (3): 598–604.
- Scarcella C, Carasi S, Cadoria F, et al. An outbreak of viral gastroenteritis linked to municipal water supply, Lombardy, Italy, June 2009. *EuroSurveillance*. 2009; 14 (29): atr. 5.
- Riera-Montes M, Brus Sjolander K, Allestam G. Waterborne norovirus outbreak in a municipal drinking-water supply in Sweden. *Epidemiology & Infection*. 2011; 139 (12): 1928–1935.
- Moskvitina EA, Tyuleneva EG, Samorodova AV, et al. Epidemiological assessment of surface water bodies taking into account their contamination with cholera vibriions O1 and O139 serogroups as a component in determining the epidemic potential of the administrative territory. *Public Health and Life Environment*. 2017; 7 (292): 44–49 (In Russ).
- Bronshstein AM, Malyshev NA, Sergeev VP. Medical problems of pilgrimage tourism in Asia. *Epidemiology and infectious diseases*. 2005; 6: 24–28 (In Russ).
- Popova AYU, Smolensky VYu, Ezhova EB, et al. Combining international efforts to respond to threats of a biological nature and to ensure sanitary and epidemiological welfare of the population in modern conditions. In: XIV Mezhgosudarstvennoy nauchno-prakticheskoy konferencii «Obespecheniye epidemiologicheskogo blagopoluchiya v gosudarstvakh-uchastnikakh SNG». Saratov; 2018: 8–11 (In Russ).
- Erovichenkov AA, Zvereva NN, Saifullin MA, et al. Prevention of imported infectious diseases in travelers. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2018; 18 (5): 89–95 (In Russ).
- Trotsenko OE, Ott BA, Onishchenko GG, et al. Epidemiological characteristics of enterovirus infections in Khabarovsk region in conditions of extreme hydrological situations. *Problems of particularly dangerous infections*. 2014; 1: 83–86 (In Russ).
- Onishchenko GG, Belyaev EN, Moskvitina EA, et al. Cholera in Dagestan: past and present. Rostov-on-don: «Polygraph»; 1995 (In Russ).
- Onishchenko GG, Moskvitina EA, Kologorov AI, et al. Cholera outbreak in Kazan in 2001. *Problems of particularly dangerous infections*. 2001; 15–26 (In Russ).
- Onishchenko GG, Lomov YuM, Moskvitina EA, et al. Cholera caused by *Vibrio cholerae* O1 ctxAB-tcpA+. *Journal of Microbiology, epidemiology and Immunobiology*. 2007; 2: 23–29 (In Russ).
- Tyuleneva EG, Moskvitina EA. Epidemiological assessment of population migration in the possibility of introduction of cholera in the subjects of the Russian Federation. *Journal of Microbiology, epidemiology and Immunobiology*. 2018; 3: 3–10 (In Russ).
- Tagirova ZG, Akhmedov DR, Zulpukarova NM-G, et al. Epidemiological situation on acute intestinal infections in the Republic of Dagestan for 2011–2015. *Epidemiology and infectious diseases*. 2016; 21 (5): 290–295 (In Russ).
- Lavrik EP, Trukhina GM, Kirsanova TV, et al. Bases of ensuring sanitary and epidemiological welfare of the population in the periods of flooding of the territory of the area. *Public Health and Life Environment*. 2018; 7 (304): 35–38 (In Russ).
- Moskvitina EA, Yanovich EG. Determination of the degree of potential epidemic danger of water supply and recreational water use as components in determining the epidemic potential of the administrative territory. // *Public Health and Life Environment*. 2019; (311): 45–50 (In Russ).
- Ozaras R, Leblebicioglu H, Sunbul M, et al. The Syrian conflict and infectious diseases. *Expert Review of Anti-infective Therapy*. 2016; 14 (6): 547–555.
- Rabaan AA. Cholera: an overview with reference to the Yemen epidemic. *Frontiers of Medicine*. 2018; 1–16.
- Connolly MA, Gayer M, Ryan MJ, et al. Communicable diseases in complex emergencies: impact and challenges. *Lancet*. 2004; 364 (9449): 1974–1983.
- Adagbada AO, Adesida SA, Nwaokorie FO, et al. Cholera epidemiology in Nigeria: an overview. *The Pan African Medical Journal*. 2012; 12: 59.
- Koley H, Ray N, Chowdhury G, et al. Outbreak of cholera caused by *Vibrio cholerae* O1 El Tor variant strain in Bihar, India. *Japanese journal of infectious diseases*. 2014; 67 (3): 321–326.

55. Shah MA, Muteja A, Thompson N et al. Genomic epidemiology of *Vibrio cholerae* O1 associated with floods, Pakistan, 2010. *Emerging Infectious Diseases journal*. 2014; 20 (1): 13–20.
56. Leckebusch GC, Abdussalam AF. Climate and socioeconomic influences on interannual variability of cholera in Nigeria. *Health Place*. 2015; 34: 107–117.
57. Zaitseva TA, Balakhonov SV, Korita TV, et al. Organization of vaccinal prevention of dysentery in conditions of emergency situations associated with flood (on the example of Khabarovsk territory). *Epidemiology and vaccination*. 2016; 5 (90): 72–78 (In Russ).
58. *International Health Regulations (2005)*. Geneva: WHO. 2006. 78 (In Russ).
59. Onishchenko GG, Patyashina MA, Udovichenko SK, et al. Concerning Two-Level Structure of Potential Epidemic Hazard of the Mass Events with International Participation. *Problems of particularly dangerous infections*. 2015; 1: 5–9 (In Russ).
60. Udovichenko SK. Potencial'naya epidemicheskaya opasnost' massovyh meropriyatij s mezhdunarodnym uchastiem: nauchnye i prakticheskie aspekty [abstract of dissertation] Saratov; 2009 (In Russ).
61. Patyashina MA. Nauchnye osnovy obespecheniya sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya mezhdunarodnyh massovyh meropriyatij i ih realizaciya na primere XXVII Vsemirnoj letnej Universiady v gorode Kazani [abstract of dissertation] Saratov; 2009 (In Russ).
62. Popova AY, Balakhonov SV, Goryaev DV et al. Assessment of risks of importation and spread of dangerous infectious diseases during the XXIX world winter Universiade 2019 in Krasnoyarsk. *Public Health and Life Environment*. 2018; 6 (303): 4–11 (In Russ).
63. Borisova LO, Avdonina LG, Patyashina MA. Experience of the Rospotrebnadzor office in the Republic of Tatarstan in the prevention of internal epidemiological risks during the preparation and holding of the world Cup 2018. *Problems of particularly dangerous infections*. 2018; 4: 27–32 (In Russ).
64. Qi X, Wang X, He F et al. Risk assessment for emergency events of infectious disease in outlying areas of large-scale activities. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2018; 47 (2): 124–130.
65. Noskov AK, Vishnyakov VA, Lapa SE, et al. Sanitary protection of the territory of the Russian Federation. *Message 2. Differentiation of the territory of the subject of the Russian Federation on the risk of diseases posing a danger to the population*. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo centra Sibirskogo otdeleniya Rossijskoj Akademii Medicinskih Nauk*. 2013; 1 (89):140–144 (In Russ).

## Об авторах

- **Евгения Григорьевна Янович** – младший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии особо опасных инфекций Ростовского-на-Дону научно-исследовательского противочумного института. yanovich\_eg@mail.ru.
- **Эльза Афанасьевна Москвитина** – д. м. н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории эпидемиологии ООИ Ростовского-на-Дону противочумного института, 344002, г. Ростов-на-Дону, ул. М. Горького, д.117/40. +7 (863) 2343817, elza\_epid@mail.ru.

Поступила: 31.10.19. Принята к печати: 28.11.19.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

## About the Authors

- **Evgeniya G. Yanovich** – junior researcher of laboratory of epidemiology especially dangerous infections of Rostov-on-Don Research Anti-plague Institute. yanovich\_eg@mail.ru.
- **Elza A Moskvitina** – Dr. Sci. (Med.), professor, leading researcher of the Laboratory of Epidemiology of Especially Dangerous Infections Rostov-on-Don Research Anti-plague Institute str. 117/40 M. Gorcky, Rostov-on-Don. Russia. 344002. +7 (863) 2343817, elza\_epid@mail.ru.

Received: 31.10.19. Accepted: 28.11.19.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

## ИНФОРМАЦИОННЫЕ МАТЕРИАЛЫ

## Итоги двадцать третьего совещания в рамках ММСП\* о чрезвычайной ситуации распространения полиовируса

XXIII совещание Чрезвычайного комитета в соответствии с Международными медико-санитарными правилами (2005 г.) рассмотрел данные о диком полиовирусе (ДПВ1) и циркулирующих вакцинородственных полиовирусов (ВРПВ). Следующие государства-участники ММСП представили обновленную информацию о текущей ситуации и выполнении Временных рекомендаций ВОЗ с момента последнего заседания Комитета 16 сентября 2019 г.: Афганистан, Ангола, Бенин, Центральноафриканская Республика (ЦАР), Чад, Кот-д'Ивуар, Демократическая Республика Конго, Эфиопия, Гана, Нигерия, Пакистан, Филиппины, Того и Замбия.

Комитет серьезно обеспокоен значительным увеличением в мире числа случаев ДПВ1: до 113 случаев по состоянию на 11 декабря 2019 г. по сравнению с 28 за тот же период в 2018 г. Пока не удалось добиться существенного успеха в преодолении этой тенденции.

В Пакистане передача полиовируса по-прежнему широко распространена, на что указывают как эпиднадзор за ОВП (острый вялый паралич), так и пробы окружающей среды. Вопросы, отмеченные ранее Комитетом, в том числе отказ от вакцинации отдельных лиц и общин, а также проблемы с политизацией национальной программы борьбы с полиомиелитом, до сих пор не решены. Теперь проблемы усугубились из-за подтверждения обнаружения ДПВ2 в нескольких провинциях. Очень сложной остается ситуация в Афганистане. Неохваченные прививками дети, особенно в южном регионе, представляют собой большую группу и увеличивают риск серьезного роста заболеваемости, в том числе в тех частях страны, где в течение некоторого времени не выявлялся ДПВ1. Возрастает опасность распространения ДПВ1 за пределы единого эпидемического блока, образованного Афганистаном и Пакистаном.

В Нигерии в течение трех лет не было обнаружено ДПВ1, и вполне возможно, что Африканский регион может быть сертифицирован

как свободный от ДПВ в 2020 г. Комитет вновь высоко оценил активные усилия по охвату детей в Борно, Нигерия.

Комитет также приветствовал сертификацию ликвидации ДВПЗ и подчеркнул, что этот факт говорит в пользу возможности ликвидировать полиомиелит.

Множественные вспышки, вызванные ВРПВ, в четырех регионах ВОЗ (в регионах Африки, Восточного Средиземноморья, Юго-Восточной Азии и Западной части Тихого океана) вызывают серьезную обеспокоенность: семь новых стран сообщили о вспышках с момента последнего совещания (Чад, Кот-д'Ивуар, Малайзия, Пакистан, Филиппины, Того и Замбия). Со времени последнего совещания ВРПВ2 распространился через Западную Африку и район озера Чад, достигнув Кот-д'Ивуара, Того и Чада, а ВРПВ1 – из Филиппин в Малайзию.

Быстрое появление множественных штаммов ВРПВ2 в нескольких странах беспрецедентно и очень тревожно, и еще не полностью понято.

Комитет отметил, что Глобальная инициатива по ликвидации полиомиелита (Global Polio Eradication Initiative) разрабатывает стратегию для борьбы со вспышками, связанными с ВРПВ2, так как запас одновалентной полиомиелитной вакцины второго типа истощается.

Комитет решительно поддерживает разработку и предложенный регламент ее использования в экстренных случаях новой вакцины ОПВ2, которая должна появиться в продаже в середине 2020 г. и которая, как ожидается, приведет к тому, что дальнейшие вспышки не возникнут или будут очень незначительными.

Источник: <https://www.who.int/news-room/detail/20-12-2019-statement-o-the-twenty-third-ih-er-emergency-committee-regarding-the-international-spread-of-poliovirus>

\* Цель и сфера применения Международных медико-санитарных правил (2005 г.) состоят в «предотвращении международного распространения болезней, предохранении от них, борьбе с ними и принятии ответных мер на уровне общественного здравоохранения, которые соизмеримы с рисками для здоровья населения и ограничены ими и которые не создают излишних препятствий для международных перевозок и торговли». Поскольку ММСП (2005 г.) не ограничиваются конкретными болезнями, но применяются к новым и постоянно изменяющимся рискам для здоровья населения, они предназначены для того, чтобы в течение длительного времени соответствовать международным мерам в ответ на возникновение и распространение болезней. ММСП (2005 г.) также обеспечивают правовую основу для важных медико-санитарных документов, применяемых для международных поездок и транспорта, а также для санитарной защиты пользователей аэропортов, портов и наземных транспортных узлов.

## Характеристика случаев клещевого энцефалита у вакцинированных

В. В. Погодина\*<sup>1</sup>, М. С. Щербинина<sup>1,2</sup>, Н. М. Колясникова<sup>1,3</sup>, С. Г. Герасимов<sup>1,4</sup>,  
Т. В. Слэзкина<sup>1</sup>, Ж. П. Санчес-Пиментель<sup>1</sup>, А. А. Ишмухаметов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М. П. Чумакова» Минздрава России, Москва

<sup>2</sup> ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, Москва

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

<sup>4</sup> ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

### Резюме

**Актуальность.** Вакцинопрофилактика клещевого энцефалита (КЭ) при иммунизации современными вакцинами способна обеспечить высокую эпидемиологическую эффективность (98–99%), однако среди привитых наблюдаются случаи заболеваемости КЭ. Эта проблема недостаточно изучена, особенно, если ее соотнести с достоверностью диагностики и соблюдением условий вакцинации. **Цель** – обобщение информации о заболеваемости привитых. **Заключение.** В обзоре впервые представлена информация по основным аспектам рассмотренной проблемы: частота заболевания вакцинированных лиц в России и европейских странах; условия развития заболевания в связи со схемами вакцинации и типами вакцин; особенности клинического течения КЭ у привитых. Особое внимание уделено оценке поствакцинального иммунитета. Рассматривается значение двух феноменов: неполная нейтрализация вируса, приводящая к формированию фракции свободного инфекционного вируса, и феномен гипериммунизации с развитием иммунологической толерантности.

**Ключевые слова:** клещевой энцефалит, вирус клещевого энцефалита, вакцинопрофилактика, пациенты, иммунитет, гипериммунизация, нейтрализация, неполная нейтрализация, иммунологическая толерантность

Конфликт интересов не заявлен.

**Для цитирования:** Погодина В. В., Щербинина М. С., Колясникова Н. М. и др. Характеристика случаев клещевого энцефалита у вакцинированных. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2019; 18(6): 90–97. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-6-90-97>.

### Characteristics of Morbidity of the Tick-Borne Encephalitis in Vaccinated

VV Pogodina\*\*<sup>1</sup>, MS Scherbinina<sup>1,2</sup>, NM Kolyasnikova<sup>1,3</sup>, SG Gerasimov<sup>1,4</sup>, TV Slezkina<sup>1</sup>, JP Sanchez-Pimentel<sup>1</sup>, AA Ishmuhametov<sup>1</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> Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

<sup>3</sup> Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance, Moscow

<sup>4</sup> Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow

### Abstract

**Relevance.** Vaccination against the tick-borne encephalitis (TBE), during the mass immunization, by using modern vaccines provides high epidemiological effect (98–99%); however, there are known cases of incidents among vaccinated population. The problem of incidents among vaccinated population is insufficiently studied, likewise a reliability of the diagnostic, vaccination conditions and causes of vaccinated people's morbidity. **Purpose of the article generalization** of the information about morbidity among the vaccinated population. **Conclusions.** The review for the first time provides information about the main issues of this problem: the frequency of illness of vaccinated people in Russia (by federal districts and individual regions), disease development conditions, tied up with vaccination regimens and types of vaccines, clinical features and diagnosis of the disease of vaccinated people. Particular attention is paid to the state of post-vaccination immunity. The significance of two phenomena is being studied: incomplete neutralization of the

\* Для переписки: Погодина Ванда Вацлавовна, д.м.н, профессор, главный научный сотрудник Федерального научного центра исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М. П. Чумакова, 108819, Российская Федерация, Москва, поселение Московский, посёлок Института полиомиелита, домовладение 8, корпус 1. +7 (495) 841-9003, [pogodina\\_v\\_v@mail.ru](mailto:pogodina_v_v@mail.ru). © Погодина В. В. и др.

\*\* For correspondence: Pogodina Vanda V., Dr. Sci. (Med.), professor, chief researcher of Chumakov Federal Scientific Center for 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) 841-9003, [pogodina\\_v\\_v@mail.ru](mailto:pogodina_v_v@mail.ru). © Pogodina VV et al.

virus, which leads to the formation of a fraction of a free infectious virus; and the phenomenon of the hyperimmunization with the development of immunological tolerance.

**Key words:** tick-borne encephalitis, tick-borne encephalitis virus, vaccine prevention, patients, immunity, hyperimmunization, neutralization, incomplete neutralization, immunological tolerance

No conflict of interest to declare.

**For citation:** Pogodina VV, Scherbinina MS, Kolyasnikova NM et al. Characteristics of Morbidity of the Tick-Borne Encephalitis in Vaccinated. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019; 18 (6): 90–97 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-6-90-97>.

**В**акцинопрофилактика является основным эффективным средством борьбы с клещевым энцефалитом (КЭ). В 2014–2016 гг. при ежегодном уровне заболеваемости 1978–2116 человек по Российской Федерации (РФ) охват вакцинацией населения составил от 2 612 159 до 2 835 240 человек [1,2]. При вакцинации по эпидпоказаниям населения Свердловской области эпидемиологическая эффективность достигла 95–98% [3,4]. Несмотря на высокую иммуногенность современных инактивированных вакцин, они не обеспечивают 100% защиту от КЭ. Проблема заболеваемости КЭ среди привитых недостаточно изучена, мало освещена в литературе, а имеющаяся информация во многом противоречива относительно учёта заболевших и клинического разнообразия заболеваний.

**Цель обзора** – обобщение и систематизация данных о заболеваемости привитых, представленных в литературных источниках и в результатах собственных исследований за почти 40-летний период (1980–2018 гг.).

#### Частота заболеваний КЭ среди привитых

Учет заболевших привитых проводится на уровне РФ, федеральных округов (ФО) и в отдельных регионах страны. При этом учитывается доля вакцинированных от общего числа больных КЭ. Так, в 2012 г. в целом по России показатель заболеваемости вакцинированного населения составил 3,9% от общего числа больных, в Дальневосточном ФО – 10,9%; Уральском – 6,5%; Сибирском – 4,1%, по другим ФО – существенно ниже [5]. По различным регионам показатели заболеваемости привитых лиц неодинаковы. Например, среди всех заболевших в Свердловской области число привитых в 2001 г. составило  $31,7 \pm 4,5\%$ , в 2006 г.  $19,7 \pm 5,3\%$ , в 2012 г.  $8,7 \pm 4,6\%$  [3,4]. По данным Л. И. Волковой, в этой области в 2009 г. заболеваемость привитых составила  $22,9 \pm 4,6\%$ , при этом среди них были лица с незавершенным курсом прививок и нарушенным графиком вакцинации [6]. С 2007 г. по 2012 г. в Челябинской области на долю привитых пришлось 3,7% от заболевших КЭ [7], в Курганской области –  $23,79 \pm 2,41\%$  с максимумом в 2010 г. – 29,45% [8], в Республике Алтай – 19,9% [9]. Приведенные высокие показатели по федеральным округам и отдельным

регионам (Свердловская, Курганская области) могут превышать реальный уровень заболеваемости вакцинированных лиц, если учёт основан на числе привитых с клиническим диагнозом КЭ без обязательного достоверного подтверждения диагноза специфическими лабораторными методами.

Клиническая эффективность вакцинопрофилактики КЭ проявляется в изменении структуры клинических форм КЭ в сторону более лёгкого течения с увеличением преимущественно лихорадочных форм и снижением доли менингеальных и очаговых форм болезни. Так, в Свердловской области у привитых пациентов число лихорадочных форм КЭ достигало  $88,0 \pm 3,8\%$ , у непривитых –  $66,2 \pm 2,8\%$ ; при этом менингеальные формы составили у привитых  $10,7 \pm 3,6\%$ , у непривитых  $26,8 \pm 2,6\%$ ; очаговые формы у привитых были на уровне  $7,0 \pm 1,5\%$ , у непривитых –  $10,7 \pm 3,6\%$  [6]. В Челябинской области среди вакцинированных больных регистрировались преимущественно неочаговые формы КЭ [7]. Однако в 2011 г. отмечен летальный исход у 8-кратно привитого пациента [10]. Летальный случай был зарегистрирован также в Курганской области у 6-кратно привитого пациента [8]. Среди вакцинированных наблюдаются также хронические формы КЭ [11,12], однако официально они не учитываются.

Проблема заболеваемости привитых актуальна не только для РФ, но и для европейских стран. В Австрии, где в условиях регулярной вакцинации населения эпидемиологическая эффективность находится на уровне 99%, а при нерегулярной – 95% [13], у привитых регистрируются острые менингеальные, менингоэнцефалитические, менингополирадикулоневритические формы КЭ; лихорадочные и стёртые формы КЭ не отмечаются [14]. Австрия является единственной европейской страной с высоким уровнем охвата населения вакцинацией. Для иммунизации детей и взрослого населения используется вакцина FSME-Immun Injekt, изготовленная из штамма Neudorfl европейского подтипа. В 2016 г. заболеваемость КЭ среди привитых была 1,03 на 100 тыс. населения, среди невакцинированных – 5,33 [15]. Из 25 вакцинированных больных, зарегистрированных в 2002–2008 гг., 8 получили регулярную вакцинацию, у 14 отмечены нарушения в схемах вакцинации и 3 пациента получили 1 дозу вакцины [16]. Массовая вакцинация

населения Австрии привела к снижению уровня заболеваемости в ряде районов до спорадических случаев, однако даже на этом уровне наблюдались случаи КЭ у привитых в течение 2010–2018 гг. [17].

В Швеции КЭ диагностируется с 1958 г. Заболеваемость на уровне от 181 до 238 случаев в год. Для вакцинации населения в возрасте от 3 до 60-ти лет используются вакцины FSME–Immun Injekt и Encerpur. В 2010 г. было зарегистрировано 27 вакцинированных пациентов в возрасте от 7 до 82 лет с клиническими симптомами КЭ. При этом 70% из них составили лица в возрасте старше 50 лет [18]. Больные имели от 2–3 до 7 прививок с ревакцинацией каждые 3 года [19].

Характеристика заболеваемости КЭ среди вакцинированного населения в России и европейских странах отличается по ряду причин: более высокая напряжённость очагов КЭ в России, общее число заболеваний, различия в учёте заболевших привитых по клиническим формам и лабораторной диагностике. В России учитываются менингеальные, очаговые и лихорадочные формы КЭ, на долю которых среди привитых приходится более 70% случаев. В европейских странах лихорадочная форма заболевания не описана. Публикации о числе вакцинированных пациентов в Европе включают только лабораторно подтверждённые случаи. В России учитываются случаи заболевания привитых с клиническим диагнозом КЭ без обязательного лабораторного подтверждения диагноза всеми современными методами и исключения возможных перекрёстных реакций с другими флавивирусами. В связи с этим при учёте больных КЭ привитых не исключена гипердиагностика. Лабораторная диагностика КЭ у привитых в России и европейских странах сходна. По данным Holzman H. [20], основой диагностики является динамика специфических иммуноглобулинов IgG и IgM. При этом отмечено, что у привитых 2–3-кратно вакциной FSME–Immun Injekt иммуноглобулины класса М могут выявляться в течение нескольких месяцев без регистрации клинических симптомов заболевания. Важным является исключение иммунного ответа на близкие флавивирусы в результате вакцинации против японского энцефалита или жёлтой лихорадки или в случае инфицирования вирусами лихорадки Западного Нила или Денге [20].

Для подтверждения диагноза КЭ у привитых используются следующие серологические тесты: ИФА – ELISA с детекцией IgG и IgM и выявление нейтрализующих антител. Особое значение имеет обнаружение продукции интратекальных антител [21]. В Швеции, по результатам обследования 27 заболевших вакцинированных, у 19 диагноз «КЭ» был подтвержден, а у 8 был поставлен под сомнение [19]. В Австрии диагноз КЭ подтверждён у всех 25 заболевших вакцинированных.

В России уже на ранних этапах изучения заболеваемости привитых отмечалась сложность специфической лабораторной диагностики. В Курганской

области в 2005 г. были зарегистрированы 126 больных, включая 35 привитых (27,78%). Диагноз КЭ подтверждён методом иммуноферментного анализа (ИФА) у 23 из 35 привитых (65,71%) [22]. Исследования, проведенные в Свердловской области, выявили случаи КЭ среди вакцинированных, получивших полный курс прививок. Методом ИФА у лиц с клиническим диагнозом лихорадочная, менингеальная, очаговая форма КЭ диагноз был подтверждён лишь в половине случаев [23]. В настоящее время помимо ИФА используются также ПЦР, реакция нейтрализации, а в сложных случаях с летальным исходом – изучение гистопатологии головного мозга и распределение вирусного антигена методом иммунофлюоресценции [8,10]. За сорокалетний период нами обследовано 59 вакцинированных больных с клиническим диагнозом КЭ, лабораторными методами диагноз подтверждён у 39 (66,1%) [24]. Степень подтверждения диагноза КЭ у привитых лабораторными методами в России близка к шведским данным (70,37%) [19].

Методы, используемые для диагностики КЭ у привитых, в европейских странах и в России в целом сходны. Некоторые отличия касаются редкого типа динамики гуморального иммунитета – негативной динамики антител, который выявлен у больных КЭ в России, и составляет 10,2% [24]. В литературе имеются сообщения о редких случаях летального исхода КЭ у вакцинированных пациентов в России, Австрии [25], Швеции [19], Германии [26] и Швейцарии [27]. В России летальный случай с молниеносным течением заболевания зарегистрирован у пациента, 6-кратно привитого вакцинами российского производства. Основой подтверждения диагноза явилась детекция РНК в структурах мозга и изоляция из мозга вируса клещевого энцефалита [8]. Второй случай летального исхода КЭ был у 8-кратно привитого всеми существующими вакцинами пациента, заболевшего через 2 года после окончания вакцинации и умершего на 9-й день при клиническом диагнозе менинго-энцефалитическая форма КЭ. Диагноз подтверждён на основании 8-кратного увеличения титра IgG, повторного выявления IgM в сыворотке крови и ликворе, а также выявления типичных для КЭ морфологических изменений головного мозга и диффузного распространения вирусного антигена в мозге [10].

В Швеции летальный исход КЭ произошел у пациента, привитого 4 раза вакциной FSME–Immun Injekt, неврологическая симптоматика появилась через 2 года, летальный исход наступил через полтора года на фоне сопутствующей инфекции и применения иммуносупрессивных средств; выявлены специфические IgG, IgM и нейтрализующие антитела в сыворотке крови при отсутствии интратекальной продукции антител [19].

В Швейцарии летальный случай КЭ зафиксирован у 3-кратно привитого пациента. Спустя 5 месяцев после последней прививки выявлено нарастание IgG, IgM к вирусу КЭ европейского подтипа, IgM к вирусу Западного Нила и перекрестные

реакции с другими флавивирусами, окончательный диагноз «тяжелая форма КЭ с вовлечением спинного мозга» [27].

В Германии летальный исход наступил у пациента, 8-кратно привитого строго по схеме. Для подтверждения диагноза «КЭ» большое значение имели детальные гистологические исследования и выявление вирусного антигена в нейронах [26].

Для точной постановки диагноза необходимы как клинические, так и специфические лабораторные данные.

### Вакцинация

Теоретическая возможность преодоления иммунитета при заражении вирусом КЭ отмечена рядом авторов без обсуждения механизмов этого процесса [28,29,30]. Случаи КЭ привитых указывают на устойчивость вируса к иммунной защите, сформированной в результате вакцинации. Информация, имеющаяся в России и европейских странах, свидетельствует о различных вариантах формирования вакцинального иммунитета, на фоне которых возможно развитие болезни. Случаи КЭ отмечены у лиц, привитых всеми современными вакцинами, применяемыми отдельно или комбинированно. В России заболевают лица, привитые отдельно вакцинами «ЭнцеВир», «ПИПВЭ им. М. П. Чумакова» и FSME-Immun Injekt, а также при комбинировании вакцин «ЭнцеВир» и «ПИПВЭ им. М. П. Чумакова» или 8-кратно всеми типами вакцин, включая Encserv [10]. В Европе чаще прививаются вакцинами FSME-Immun Injekt или Encserv, в отдельных случаях – комбинированно указанными вакцинами. Заболевшие вакцинированные получали неполный курс вакцинации (1–2 прививки), полный первичный курс из 3 прививок или многократную вакцинацию с максимумом 6–8 прививок. Отмечены нарушения графика вакцинации, выражавшиеся в сокращении интервала между двумя первыми прививками или между отдалёнными ревакцинациями до 1–2 лет. Интервал между окончанием вакцинации и заражением вирусом КЭ (обычно через присасывание клеща) колебался от 3 месяцев до 4 лет. Как в России, так и в Европе случаи КЭ преимущественно отмечаются среди вакцинированных лиц старшего возраста. Так, в Швеции их доля (лица от 50 до 82 лет) составляет 70%.

Определённое значение может иметь факт генетических различий между вакцинными штаммами и этиологическим агентом, вызвавшим заболевание КЭ. Этот вопрос обсуждался только применительно к одному вакцинированному пациенту, который был привит вакцинами российского производства из штаммов дальневосточного подтипа, заболевание закончилось летальным исходом, из мозга изолирован был вирус КЭ сибирского подтипа [8]. В связи с антигенными и генетическими различиями штаммов обсуждалась возможная роль феномена антиген-зависимого усиления

инфекции (как при лихорадке Денге). Влияние данного механизма более вероятно для случаев КЭ, наблюдаемых на территории России, где доминирует сибирский подтип вируса (Свердловская, Челябинская, Курганская, Кемеровская, Новосибирская, Ярославская, Вологодская, Иркутская области и Красноярский край). Менее вероятно значение этого феномена для европейских стран, где вакцинные и природные штаммы относятся к одному – европейскому – подтипу вируса. Два фактора, сказывающиеся на снижении уровня вакцинального иммунитета, отмечаются во всех публикациях: преимущественно старший возраст вакцинированных, а также неполные или нарушенные схемы вакцинации.

### Факторы риска, иммунитет

Вероятность развития КЭ у привитых может зависеть от многих причин. Основными являются 3 фактора: особенности организма привитого, состояние иммунитета, свойства и доза вируса. Генетические предпосылки в отношении КЭ мало изучены. Известно, что на проникновение, распространение и реализацию жизненного цикла вируса в организме человека, а также на развитие инфекционного заболевания влияют индивидуальные особенности неспецифического и специфического иммунитета человека, отчасти детерминированные на генетическом уровне. В настоящее время уже выявлен ряд генетических маркеров, связанных с предрасположенностью к флавивирусным инфекциям – лихорадке Западного Нила, лихорадке Денге [31–33]. В отношении КЭ данный вопрос остается мало изученным. Первые работы по определению маркеров восприимчивости/устойчивости к вирусу КЭ (ВКЭ) выявили связь с такими факторами, как группы крови системы АВ0 и антигены главного комплекса гистосовместимости (HLA) у жителей г. Новосибирска [34]. Показана связь делеции в гене хемокинового рецептора CCR5 и тяжести инфекции, вызываемой вирусом КЭ [35]. Бархаш А. В. и соавторы в цикле работ показали связь различных генов и их полиморфизм с тяжелыми клиническими формами КЭ [36–38]. Поиск генов и их полиморфизма, предопределяющего восприимчивость или устойчивость человека к КЭ, требует дальнейших исследований. Однако уже становится понятным, что выявление генов предрасположенности человека к различным клиническим формам КЭ важно как для понимания механизмов патогенеза, так и для выделения групп риска при проведении вакцинопрофилактики и лечения.

Следует учесть, что точной информации ни об уровне вакцинального иммунитета к моменту заражения, ни о дозе ВКЭ не имеется, когда речь идёт о заболевших. Только в экспериментах на вакцинированных животных можно проследить зависимость между уровнем иммунитета, дозой вируса и особенностями развития инфекционного процесса [39].

При обследовании больных представление об уровне иммунитета основано на исследовании первой пробы крови, взятой при поступлении пациентов в стационар. Полученная при этом информация может соответствовать уровню вакцинального иммунитета или быть выше или ниже этого уровня, поскольку заражение вирусом вызывает соответствующий иммунный ответ.

Уровень вакцинального иммунитета изучен при иммунизации исходно серонегативных доноров вакцинами третьего поколения, производимыми в России, Австрии и Германии. Через месяц после третьей иммунизации иммунитет имели 94,9–99,2% лиц с титрами антител от 1:100 до 1:6400 [40].

Следует отметить, что, несмотря на высокую иммуногенность всех вакцинных препаратов, среди привитых имелись лица, серонегативные после трёх и более прививок. Доля иммунотолерантных лиц варьировала от 0,8% среди привитых вакциной «ПИПВЭ им. М. П. Чумакова» до 5,1% – вакциной Encserv [40].

Население, постоянно проживающее на высокоэндемичной территории, до вакцинации может иметь естественно приобретенный иммунитет (проэпидемичивание). Среди населения, полностью привитого против КЭ вакцинами российского производства (3–10 прививок), могут быть лица, как сохранившие (на различном уровне), так и утратившие антитела. В районах Курганской области с высокой эпидемиологической напряжённостью антитела сохранили более 90% привитых, тогда как в районах со спорадической заболеваемостью до 30% утратили антитела. Уровень специфических IgG был от 1:100 до 1:6400, при этом максимальные титры отмечены лишь у 7% привитых [41].

#### Полная и неполная нейтрализация вируса

Как у исходно серонегативных лиц после трёх прививок, так и у населения эндемичной территории, получившего 3–10 прививок, уровень гуморального иммунитета колеблется в титрах IgG от 1:100 до 1:6400. В связи с этим была изучена нейтрализующая активность сывороток с указанными титрами антител. В реакции нейтрализации (РН) определяли степень защиты от различных доз ВКЭ. По разнице титров вируса с контрольной отрицательной и испытуемыми иммунными сыворотками определяли индекс нейтрализации. В РН использовались штаммы, относящиеся к сибирскому подтипу ВКЭ, Челябинск-Абд-2012, Курган 269-2007, Курган 118-2010. Реакция проводилась *in vitro* в течение одного часа при 37 °С. При титре IgG 1:100 – 1:200 нейтрализовался ВКЭ в дозе  $10^{1.5}$ – $10^{1.9}$  LD<sub>50</sub>/мл, при титре 1:400 –  $10^{2.0}$ – $10^{2.5}$  LD<sub>50</sub>/мл, при титре 1:1600 –  $10^{3.5}$  LD<sub>50</sub>/мл, при титре 1:6400 достигалась максимальная нейтрализация  $10^5$  LD<sub>50</sub>/мл или ТЦД<sub>50</sub>/мл. В клещах *Ixodes persulcatus* концентрация вируса может достигать  $10^7$ – $10^9$  БОЕ/мл [42]. При высокой заражающей дозе может остаться ненейтрализованная часть вируса. В организме

нейтрализация происходит постепенно, оставшийся вирус размножается, достигая более высоких титров. В работе Г. Н. Леоновой [43] показан исход инфекции, вызванной ВКЭ, оставшимся после нейтрализации. Вирусом, взятым в эпидемиологически значимой дозе  $10^3$  ТЦД<sub>50</sub>, заражали под кожу белых мышей. При взаимодействии вируса с иммуноглобулином в титре 1:100 наблюдалась быстрая гибель всех мышей. При титре иммуноглобулина 1:400 подавлялись только ранние этапы размножения вируса, мыши погибали в более поздние сроки. Иммуноглобулин в титре 1:3200 полностью подавлял репродукцию вируса и продукцию вирусного антигена.

Приведенные данные показывают один вариант формирования ненейтрализованной фракции – когда заражающая доза была избыточно высока. Другие варианты формирования ненейтрализованной фракции ВКЭ могут быть связаны со слабой авидностью как вируса, так и антител. В природе существуют так называемые антиген-дефектные штаммы ВКЭ, лишённые гемагглютинирующей активности, с мутациями в генах белка Е, вызывающие снижение рецепторной активности и нарушение заключительных этапов сборки вириона [44–46]. Взаимодействие вируса с сывороточными антителами может быть затруднено также при некоторых путях заражения. Например, при аэрозольном заражении, когда вирус проникает в мозг через обонятельный нерв.

Таким образом, существует несколько механизмов формирования ненейтрализованной фракции ВКЭ, величина которой может влиять на исход заражения и заболевания.

#### Феномен гипериммунизации

Вакцинированные пациенты могут иметь неоднократный контакт с антигеном ВКЭ в условиях проживания на эндемичной территории, при многократной вакцинации, а также в результате размножения этиологического агента ВКЭ. К гипериммунизации относят такие случаи иммунного ответа, когда происходит многократная иммунизация одним или несколькими близкими антигенами или формируются сверхвысокие титры антител. Повторное введение антигена может привести к иммунологической толерантности, то есть специфическому подавлению иммунного ответа, которое может быть полным или частичным, длительным или временным [47]. При вакцинации разными вакцинами всегда существует группа людей (10–15%) с высоким и очень высоким уровнем антител [48]. При высоких титрах антител подавляется образование новых антител, активизируется образование иммунных комплексов, усиливается побочное действие вакцин [48]. Длительная толерантность может быть связана с персистенцией антигена или повторным его введением. Значение феномена толерантности в иммунном ответе при КЭ недостаточно изучено.

При КЭ отсутствует представление о сверхвысоких титрах антител. У вакцинированного населения

крайне редко выявляются IgG в титре 1:6400 (7%). Возможно, этот показатель является сверхвысоким титром сравнительно с защитным титром 1:100, установленным санитарно-эпидемиологическими правилами [49]. При сверхвысоких титрах подавляется продукция новых антител и снижается их уровень.

По данным реакции торможения гемагглютинации, защитным считается титр 1:20, высоким – титр 1:60 [48]. У изученного нами больного хроническим КЭ выявлены антигемагглютинины в титре 1:320, что, безусловно, можно считать сверхвысоким уровнем иммунитета, тем более, что в дальнейшем уровень антител существенно снизился [50].

Значение и механизм описанных феноменов – неполная нейтрализация вируса и гипериммунизация – в развитии заболевания КЭ у вакцинированных лиц не изучены. Приведенные данные показывают, что существуют различные пути преодоления защитного действия вакцинального иммунитета, основанные в основном на уровне иммунитета, дозе и свойствах вируса.

### Заключение

В настоящем обзоре обобщена и систематизирована информация о заболеваниях КЭ среди вакцинированного населения России и европейских стран. Впервые проведено сравнение опубликованных данных по основным аспектам данной проблемы: количественные показатели заболеваемости и способы их верификации; клинические особенности КЭ; методы лабораторной диагностики; вакцинация. В России показатели заболевания привитых выше, чем в Австрии и Швеции, что связано с рядом причин: высокая активность природных очагов и большее число заболеваний в целом; учёт различных клинических форм КЭ у привитых, включая лихорадочные формы, доля которых у привитых превышает 70%; учёт привитых в основном на основании клинической диагностики болезни без обязательного точного подтверждения диагноза лабораторными методами. В Австрии и Швеции сообщается количество

вакцинированных пациентов при точном лабораторном подтверждении диагноза.

Методы лабораторной диагностики в России и европейских странах сходны. Достоверность в Швеции составляет 70,37%, в России – 65,71%. В некоторых случаях диагноз остаётся сомнительным, что связано с такими «техническими» причинами, как: наличие всего одной пробы крови, недостаточный интервал при взятии парных сывороток, отсутствие данных об исследовании ликвора, неполные данные относительно вакцинации.

Показано, что заболевание КЭ развивается у привитых всеми современными вакцинами, производимыми в России, Австрии и Германии, при их раздельном или комбинированном применении; выявлены общие причины неудач вакцинопрофилактики в разных странах: неполные или нарушенные схемы вакцинации и возраст старше 50 лет.

В обзоре впервые выдвинута гипотеза о роли некоторых иммунологических феноменов в развитии заболевания у привитых. Феномен неполной нейтрализации вируса связан с уровнем иммунитета, который обеспечивают современные инактивированные вакцины (защита от доз вируса не более  $10^5 - 10^6 LD_{50}$ ), однако в клещах могут содержаться более высокие концентрации вируса. Второй феномен – гипериммунизация, способная возникнуть у населения, постоянно проживающего на высокоэндемичной по КЭ территории, вследствие проэпидемичивания, при многократной вакцинации, при размножении вируса в организме. Следствием гипериммунизации является формирование иммунологической толерантности, приводящей к снижению уровня иммунитета.

Таким образом, очевидна необходимость интенсификации научных исследований по выяснению причин заболевания привитых.

Завершая обзор, ещё раз подчеркнём значение обязательной лабораторной диагностики в каждом случае заболевания вакцинированных для исключения гипердиагностики и завышенных показателей заболеваемости в России.

### Литература

1. Никитин А. Я., Носков А. К., Андаев Е. И. и др. Эпидемиологическая ситуация по клещевому вирусному энцефалиту в Российской Федерации в 2015 г. и прогноз на 2016 г. // *Проблемы особо опасных инфекций*. 2016 (1): 40–43. doi: 10.21055/0370-1069-2016-1-40-43.
2. Носков А. К., Никитин А. Я., Андаев Е. И. и др. Клещевой вирусный энцефалит в Российской Федерации: особенности эпидемического процесса в период устойчивого спада заболеваемости, эпидемиологическая ситуация в 2016 г., прогноз на 2017 г. // *Проблемы особо опасных инфекций*. 2017 (1): 37–43. doi: 10.21055/0370-1069-2017-1-37-43.
3. Романенко В. В., Киячина А. С., Есюнина М. С. Эффективность программы массовой вакцинопрофилактики клещевого энцефалита. // *БИО препараты*. 2008; № 2: 9–14.
4. Романенко В. В., Анкудинова А. В., Киячина А. С. Эффективность программы массовой вакцинопрофилактики клещевого энцефалита в Свердловской области. // *Вестник Уральской Государственной медицинской академии*. Екатеринбург. 2010; 21: 125–132.
5. Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия по городу Москве. Эпидемиологическая ситуация и прогноз заболеваемости клещевым вирусным энцефалитом в Российской Федерации на 2012 год. Доступен на: <http://77.rosпотребнадzor.ru/index.php/san-epid/52-infec/804-encefalit>.
6. Волкова Л. И. Клинические варианты и особенности течения хронического клещевого энцефалита на Среднем Урале: клико-эпидемиологический анализ острых и хронических форм, пути оптимизации оказания специализированной медицинской помощи в эндемичном очаге. автореферат канд.мед.наук; Екатеринбург; 2009: 46.
7. Лучинина С. В., Семенов А. И., Степанова О. Н. и др. Вакцинопрофилактика клещевого энцефалита в Челябинской области: масштаб вакцинации, популяционный иммунитет, анализ случаев заболеваемости привитых. // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2016; 15 (1(86)): 67–76. doi.org/10.31631/2073-3046-2016-15-1-67-76.
8. Погодина В. В., Левина Л. С., Скрынник С. М. и др. Клещевой энцефалит с молниеносным течением и летальным исходом у многократно вакцинированного пациента. // *Вопросы вирусологии*. 2013; 58 (2): 33–37.
9. Щуцинова Л. Д., Злобин В. И. Организация профилактики клещевого энцефалита на высокоэндемичной территории Республики Алтай. // *Современные проблемы науки и образования*. Издательский Дом «Академия Естествознания»; Пенза; 2017; 5: 63.
10. Погодина В. В., Лучинина С. В., Степанова О. Н. и др. Необычный случай летального исхода клещевого энцефалита у пациента, привитого вакцинами разных генотипов (Челябинская область). // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2015; 1: 56–64.



11. Субботин А. В., Семенов В. А., Смирнов В. Д. и др. Случай развития хронического клещевого энцефалита у вакцинированного пациента. // *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2014; 3 (76): 104–109.
12. Субботин А. В., Семенов В. А., Щербинина М. С. и др. Пациент с клещевым энцефалитом полиневритической формой. // *Медицина в Кузбассе*. 2018; 17 (1): 68–72.
13. Хайнц Ф., Хольцманн Х., Эссл А. и др. Анализ эффективности вакцинации населения природных очагов Австрии против клещевого энцефалита. // *Вопросы вирусологии*. 2008; 2: 19–27.
14. Kunz Ch. TBE vaccination and the Austrian experiens. // *Vaccine. The official journal of international society for vaccines*. 2003; 21 (1): 50–55.
15. Stiasny K, Holzmann H, Heinz FX. TBE in Austria. eds. *Tick-Borne Encephalitis (TBE)*. Global Heals Press. Singapore; 2018: 128–130.
16. Stiasny K, Holzmann H, Heinz FZ. Characteristics of antibody responses in tick-borne encephalitis vaccination breakthroughs. // *Vaccine*. 2009; 27: 7021–7026. doi: 10.1016/j.vaccine.2009.09.069
17. Stiasny K, Holzmann H, Heinz FX. TBE in Austria. eds. *Tick-Borne Encephalitis (TBE)*. Second edition. Global Heals Press. Singapore; 2019: 235–238.
18. Landkvist A. TBE in Sweden. In: Dobler G, Erber W, Schmitt HJ, eds. *Tick-Borne Encephalitis (TBE)*. Global Heals Press. Singapore; 2018: 260–261.
19. Andersson CR, Vene S, Insulander M. Vaccine failures after active immunisation against tick-borne encephalitis. // *Vaccine*. 2010; 28 (16): 2827–2831. doi: 10.1016/j.vaccine.2010.02.001.
20. Holtzman H. Diagnosis of tick-borne encephalitis. // *Vaccine*. 2003; v.21. p.36–40.
21. Dobler G, Erber W, Bröcker M. Tick-borne encephalitis. // *Global Health Press Pte Ltd*, 2019.
22. Погодина В. В., Щербинина М. С., Скрынник С. М. и др. Эпидемиологическая ситуация по клещевому энцефалиту и вакцинопрофилактика в Курганской области (1983–2017 гг.). // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2018; № 17(4); 46–56. doi: 10.31631/2073-3046-2018-17-4-46-56.
23. Погодина В. В., Романенко А. А., Карань Л. С. и др. Структура популяций вируса клещевого энцефалита в Свердловской области на современном этапе и вопросы вакцинопрофилактики. // *Медицинская вирусология. Труды Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П.Чумакова*. 2006; 23: 110–5.
24. Колясничкова Н. М., Щербинина М. С., Семенов В. А., Погодина В. В. Лабораторная диагностика клещевого вирусного энцефалита у вакцинированных и невакцинированных пациентов. XXIV Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Лабораторная служба в современных реалиях», тезисы. 2019; № 1, т. 8: 33.
25. Gelpi E, Preusser M, Garzuly F et al. Visualization of Central European tick-borne encephalitis infection in fatal human cases. *Institute of Neurology. J Neuropathol Exp Neurol* 2005; 64 (6): 506–512.
26. S. Koppil, P. Faé, G. Hartmann, R. Höftberger öftbeHolzmann. Tödlich verlaufende FSME trotz vollständiger aktiver Vakzination. // *Springer-Verlag* 2011. DOI 10.1007/s00115-010-3190-6
27. Sendi P, Hirzel C, Pfister S. Fatal Outcome of European Tick-borne Encephalitis after Vaccine Failure. // *Front Neurol*. 2017 Apr 3;8:119. doi: 10.3389/fneur.2017.00119.
28. Коренберг Э. И., Помелова В. Г., Осин Н. С. Клещевой энцефалит (КЭ). В кн. *Природноочаговые инфекции, передающиеся иксодовыми клещами*. ред. Гинцбург А. Л., Злобин В. И. Москва; 2013. П. 2, с. 61–161.
29. Иерусалимский А. П. Прогредентные формы клещевого энцефалита. // *Новосибирск*; 2011; 76 с.
30. Леонова Г. Н. Клещевой энцефалит: актуальные аспекты. // *Москва*; Издатель И. В. Балабанов; 2009: 168 с.
31. Cahill ME, Conley S, DeWan AT et al. Identification of genetic variants associated with Dengue or West Nile virus disease: a systematic review and meta-analysis. // *BMC Infectious diseases*. 2018; 18 (1): 282. doi: 10.1186/s12879-018-3186-6.
32. Chen Y, Liao Y, Yuan K et al. HLA-A\* -B, -DRB1 Alleles as Genetic Predictive Factors for Dengue Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. // *Viral Immunology*. 2019; 32 (3); p.121–130. doi: 10.1089/vim.2018.0151.
33. Gupta S, Agarwal A, Biswas D. Host Genetic Polymorphisms Influencing Susceptibility to Dengue. // *DNA and Cell biology*. 2018; 37 (10); 1–3. doi: 10.1089/dna.2018.4372
34. Ирусалимский А. П. Клещевой энцефалит. Руководство для врачей. // *Новосибирск*. 2002: 359с.
35. Kindberg E, Mickiene A, Ax C et al. A deletion in the chemokine receptor 5 (CCRS) gene is associated with Tick-borne encephalitis. // *The journal of infectial diseases*. 2008; 197 (2): 266–269. doi: 10.1086/524709.
36. Бархаш А. В., Бабенко В. Н., Кобзев В. Ф. и др. Полиморфизм генов 2-5-олигоаденилатсинтетаз (OAS) человека, связанный с предрасположенностью к тяжелым формам клещевого энцефалита, в популяциях Северной Евразии. // *Молекулярная биология*. 2010; 44 (6): 985–993.
37. Barkhash AV, Yurchenko AA, Yudin NS et al. A matrix metalloproteinase 9 (MMP9) gene single nucleotide polymorphism is associated with predisposition to Tick-borne encephalitis virus-induced severe central nervous system disease. // *Tick and Tick-borne diseases*. 2018; 9 (4):763–767. doi: 10.1016/j.ttbdis.2018.02.010.
38. Бархаш А. В., Юрченко А. А., Юдин Н. С. и др. Связь полиморфизма генов ABCB9 и COL22A1 с предрасположенностью человека к тяжелым формам клещевого энцефалита. // *Генетика*. 2019; 55 (3): 337–347. doi: 10.1134/S0016675819030032.
39. Левина Л. С., Погодина В. В. Персистенция вируса клещевого энцефалита в вакцинированном организме. // *Вопросы вирусологии*. 1988; 4: 485–90.
40. Киячичина А. С. Изучение эффективности массовой вакцинации населения против клещевого энцефалита вакцинами III поколения (по материалам Свердловской области) дисс. ... к. м. н. Москва; 2008: 130 с.
41. Щербинина М. С., Скрынник С. М., Левина Л. С. и др. Состояние поствакцинального иммунитета к вирусу клещевого энцефалита у населения высокоэндемичной территории в условиях доминирования сибирского подтипа возбудителя. // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2018; № 2(99): 27–36. doi: 10.24411/2073-3046-2018-10003.
42. Баннова Г. Г., Бычкова М. В., Пиванова Г. П. и др. Содержание вируса клещевого энцефалита в клещах *Ix. persulcatus* на разных эндемичных территориях в различные годы. // *Вопросы вирусологии*. 1991; № 2: 164–166.
43. Леонова Г. Н., Лубова В. А., Калинин А. В. Значение уровня концентрации специфических антител в элиминации разных штаммов вируса клещевого энцефалита. // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2017; 16(2); с. 50–54. doi.org/10.31631/2073-3046-2017-16-2-50-54.
44. Погодина В. В., Бочкова Н. Г., Дживанян Т. И. и др. Явление антигенной дефектности у циркулирующих в природе штаммов вируса клещевого энцефалита и его возможная связь с серонезависимыми формами заболевания. // *Вопросы вирусологии*. 1992; № 2: 103–107.
45. Khasnatinov MA, Ustanikova K, Frolova TV et al. Non-hemagglutinating flaviviruses: molecular mechanisms for the emergence of new strains via adaptation to European ticks. // *PLoS One*. 2009; 4 (10): e7295. doi: 10.1371/journal.pone.0007295.
46. Фролова Т. В., Соболев С. Г., Погодина В. В. Электронно-микроскопическое изменение в головном мозге мышей, зараженных длительно персистирующими штаммами сибирского подтипа вируса клещевого энцефалита. // *Медицинская вирусология*. 2009; т.26: 134.
47. Сакс Д. Г., Киндт Т. Дж., Робинсон М. Н. и др. Иммунология. Под ред. Пола У. // *Мир*, 1987–1988; 2: 476 с.
48. Меунищын Н. В., Миронов А. Н. Вакцины. Новые способы повышения эффективности и безопасности вакцинации. // *Вопросы вирусологии*. 2012; №1: 43–51.
49. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.3.2352-08 «Профилактика клещевого вирусного энцефалита» (утв. постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 7 марта 2008 г. № 19).
50. Погодина В. В., Фролова М. П., Ерман Б. А. Хронический клещевой энцефалит. Этиология, иммунология, патогенез. // *Новосибирск: Наука*; 1986; 231с.

## Referens

1. Nikitin AY, Noskov AK, Andaev EI et al. Epidemiological Situation on Tick-Borne Viral Encephalitis in the Russian Federation in 2015 and Prognosis for 2016. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2016; 1: 40–43 (in Russ). doi: 10.21055/0370-1069-2016-1-40-43
2. Noskov AK, Nikitin AY, Andaev EI et al. Tick-Borne Virus Encephalitis in the Russian Federation: Features of Epidemic Process in Steady Morbidity Decrease Period. *Epidemiological Condition in 2016 and the Forecast for 2017. Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2016(1): 40–43 (in Russ). doi:10.21055/0370-1069-2017-1-37-43.
3. Romanenko VV, Kilyachina AS, Esyunina MS. The effectiveness of vaccine prophylaxis of tick-borne encephalitis. *BlOpreparations*. 2008; 2: 9–14 (in Russ).
4. Romanenko VV, Anudinova AV, Kilyachina AS. Efficiency of the TBE vaccination program in Sverdlovsk region. *J. of Ural med. Academy*. 2010; 21: 125–132 (in Russ).
5. Office of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Welfare in the city of Moscow. *Epidemiological situation and prognosis of tick-borne viral encephalitis in the Russian Federation for 2012* (in Russ). Available at: <http://77.rosotrebznadzor.ru/index.php/san-epid/52-infec/804-encefalit>.
6. Volkova LI. Clinical options and features of the course of chronic tick-borne encephalitis in the Middle Urals: a clinical and epidemiological analysis of acute and chronic forms, ways to optimize the provision of specialized medical care in an endemic focus. *Abstract of cand. med. sciens. Yekaterinburg*. 2009; 46 (in Russ).
7. Luchinina SV, Semenov AI, Stepanova ON et al. Vaccinal prevention of Tick-borne encephalitis in Chelyabinsk region: dynamics of vaccination, population immunity, analysis of TBE cases in vaccinated persons. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2016; 1 (86): 67–76 (in Russ). doi.org/10.31631/2073-3046-2016-15-1-67-76.
8. Pogodina VV, Levina LS, Skrynnik SM et al. Tick-borne Encephalitis with fulminant course and lethal outcome in patients after plural vaccination. *Problems of Virology*. 2013; 58 (2): 33–37 (in Russ).
9. Schuchinova LD, Zlobin VI. Organization of tick-borne encephalitis prevention in the highly endemic area of the Altai republic. *Modern problems of science and education*. Penza. 2017; 5: 63 (in Russ).
10. Pogodina VV, Luchinina SV, Stepanova ON et al. Unusual case of lethal tick-borne encephalitis in patient vaccinated with vaccines produced from different viruses strains (the Chelyabinsk Region). *Epidemiology and infectious diseases*. 2015; 1(1): 56–64 (in Russ).
11. Subbotin AV, Semynov VA, Smirnov VD et al. A case of chronic tick-borne encephalitis in vaccinated person. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2014; 3 (76): 104–109 (in Russ).
12. Subbotin AV, Semynov VA, Shcherbinina MS et al. A patient with tick-borne encephalitis polyneuritis form. *Medicine in Kuzbass*. 2018; 17 (1): 68–72 (in Russ).
13. Heinz FZ, Holtzman H, Essl A et al. Analysis of efficiency of Tick-borne encephalitis vaccination in the population in the natural foci of Austria. *Problems of Virology*. 2008; 2: 19–27 (in Russ).
14. Kunz Ch. TBE vaccination and the Austrian experiens. *Vaccine*. 2003; 21 (1): 50–55.
15. Stiasny K, Holzmann H, Heinz FX. TBE in Austria. eds. *Tick-Borne Encephalitis (TBE)*. Global Heals Press. Singapore. 2018: 128-130.
16. Stiasny K, Holzmann H., Heinz FZ. Characteristics of antibody responses in tick-borne encephalitis vaccination breakthroughs. *Vaccine*. 2009; 27: 7021–7026. doi:10.1016/j.vaccine.2009.09.069.
17. Stiasny K, Holzmann H, Heinz FX. TBE in Austria. eds. *Tick-Borne Encephalitis (TBE)*. Second edition. Global Heals Press. Singapore; 2019: 235–238.
18. Landkvist A. TBE in Sweden. In: Dobler G, Erber W, Schmitt HJ, eds. *Tick-Borne Encephalitis (TBE)*. Global Heals Press. Singapore. 2018: 260–261.
19. Andersson CR, Vene S, Insulander M et al. Vaccine failures after active immunisation against tick-borne encephalitis. *Vaccine*. 2010; 28 (16): 2827–2831. doi: 10.1016/j.vaccine.2010.02.001.
20. Holtzman H. Diagnosis of tick-borne encephalitis. *Vaccine*. 2003; 21: 36–40.

21. Dobler G, Erber W, Bröker M. Tick-borne encephalitis. *Global Health Press Pte Ltd*, 2019.
22. Pogodina VV, Shcherbinina MS, Skrynnik SM et al. Epidemiological situation of Tick-Borne Encephalitis in the Kurgan region (1983–2017). *Epidemiology and Vaccinal Prevention*; 2018; 17 (4): 46–56 (in Russ.). doi: 10.31631/2073-3046-2018-17-4-46-56.
23. Pogodina VV, Romanenko VV, Karan LS et al. The structure of tick-borne encephalitis virus populations in the Sverdlovsk region at present and questions vaccinal prevention. *Medical virology. Transactions of the Chumakov institute of poliomyelitis and viral encephalitis*. 2006; 23: 110–5 (in Russ).
24. Kolyasnikova NM, Scherbinina MS, Semenov VA et al. Laboratory diagnosis of tick-borne encephalitis in vaccinated and nonvaccinated patients. *Abstracts of the XXIV All-Russian Scientific and Practical Conference with international participation*, 2019; 1 (8): 33 (in Russ).
25. Gelpi E, Preusser M, Garzuly F et al. Visualization of Central European tick-borne encephalitis infection in fatal human cases. *Institute of Neurology. J Neuropathol Exp Neurol*. 2005; 64 (6): 506–512
26. Koppi S, Faé P, Hartmann G et al. Tödlich verlaufende FSME trotz vollständiger aktiver Vakzination. *Springer-Verlag* 2011. DOI 10.1007/s00115-010-3190-6.
27. Sendi P, Hirzel C, Pfister S. Fatal outcome of european Tick-borne encephalitis after vaccine failure. *Front Neurol*. 2017; 3 (8): 119. doi:10.3389/fneur.2017.00119.
28. Korenberg EI, Pomelova VG, Osin NS. Tick-borne encephalitis (TBE). In *Natural focal infections transmitted by ixodic ticks*. ed. by Ginsburg AL, Zlobin VI; Moscow. 2013; Chapter 2: 61–161 (in Russ).
29. Ierusalimsky AP. *Progressive form of tick-borne encephalitis*. Novosibirsk; 2011: 76 (in Russ).
30. Leonova GN. *Tick-borne Encephalitis: actual aspects*. Ed. by Balabanov; Moscow. 2009: 168 (in Russ).
31. Cahill ME, Conley S, DeWan AT et al. Identification of genetic variants associated with Dengue or West Nile virus disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infectious diseases*. 2018; 18 (1): 282. doi:10.1186/s12879-018-3186-6.
32. Chen Y, Liao Y, Yuan K et al. HLA-A, -B, -DRB1 Alleles as Genetic Predictive Factors for Dengue Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Viral Immunology*. 2019; 32 (3): 121–130. doi:10.1089/vim.2018.0151.
33. Gupta S, Agarwal A, Biswas D. Host Genetic Polymorphisms Influencing Susceptibility to Dengue. *DNA and Cell biology*. 2018; 37 (10): 1–3. doi: 10.1089/dna.2018.4372.
34. Ierusalimsky AP. *Tick-borne encephalitis. A guide for doctors*. Novosibirsk 2002: 359 (in Russ).
35. Kindberg E, Mickiene A, Ax C et al. A deletion in the chemokine receptor 5 (CCR5) gene is associated with Tick-borne encephalitis. *The journal of infectious diseases*. 2008; 197 (2): 266–269. doi: 10.1086/524709.
36. Barkhash AV, Babenko VN, Kobzev VF et al. A gene polymorphism of 2-5-oligoadenylate synthetase (OAS) of a person, associated with a predisposition to severe forms of tick-borne encephalitis, in populations of Northern Eurasia. *Molecular Biology*. 2010; 44 (6): 855–993 (in Russ).
37. Barkhash AV, Yurchenko AA, Yudin NS et al. A matrix metalloproteinase 9 (MMP9) gene single nucleotide polymorphism is associated with predisposition to Tick-borne encephalitis virus-induced severe central nervous system disease. *Tick and Tick-borne diseases*. 2018; 9 (4): 763–767. doi: 10.1016/j.ttbdis.2018.02.010.
38. Barkhash AV, Yurchenko AA, Yudin NS et al. The association of gene polymorphism ABCB9 and COL22A1 with a person's predisposition to severe forms of tick-borne encephalitis. *Genetics*. 2019; 55 (3): 337–347 (in Russ). doi: 10.1134/S0016675819030032
39. Levina LS, Pogodina VV. Persistence of tick-borne encephalitis virus in vaccinated organism. *Problems of Virology*. 1988; 4: 485–90 (in Russ).
40. Kilyachina AS. *Studying of efficiency of mass vaccination of the population against tick-borne encephalitis by III generation vaccines (on materials of the Sverdlovsk region)*. dissertation of the candidate of medical sciences; Moscow. 2008: 130. (in Russ).
41. Shcherbinina MS, Pogodina VV, Skrynnik SM et al. The Condition of Post-Vaccination Immunity to the Tick-Borne Encephalitis Virus in the Population Highly Endemic Area with Siberian Subtype Domination. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2018; 2 (99): 27–36 (in Russ). doi: 10.24411/2073-3046-2018-10003.
42. Bannova GG, Bychkova MV, Pivanova GP et al. Tick-borne encephalitis virus content in ticks *Ix. persulcatus* in different endemic areas in different years. *Problems of Virology*. 1991; 2: 164–166 (in Russ).
43. Leonova GN, Lubova VA, Kalinin V. The Value of the Effect of the Level of Specific Antibodies on Elimination Different Tick-Borne Encephalitis Virus Strains. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2017; 16 (2): 50–54 (in Russ). doi.org/10.31631/2073-3046-2017-16-2-50-54
44. Pogodina VV, Bochkova NG, Jivanyan TI et al. The phenomenon of antigenic deficiency in tick-borne encephalitis virus strains circulating in nature and its possible connection with seronegative forms of the disease. *Problems of Virology*. 1992; 2: 103–107 (in Russ).
45. Khasnatinov MA, Ustaniukova K, Frolova TV et al. Non-hemagglutinating flaviviruses: molecular mechanisms for the emergence of new strains via adaptation to European ticks. *PLoS One*. 2009; 4(10): e7295. doi:10.1371/journal.pone.0007295.
46. Frolova TV, Sobolev SG, Pogodina VV. Electron microscopic changes in the brain of mice infected with long-persistent strains of the Siberian tick-borne encephalitis virus. *Medical Virology*. 2009; 26: 134 (in Russ).
47. Saks DG, Kindt TJ, Robinson MN et al. *Immunology*, by ed. Paul W, Mir, 1987–1988; 2: 476. (in Russ).
48. *Medunitsyn NY, Mironov AN. Vaccines. New approaches for the enhancement of vaccination efficiency and safety*. *Problems of Virology*. 2012; 1: 43–51 (in Russ).
49. *Sanitary and epidemiologic rules and regulations SP3.1.3.2352-08 «Tick-borne encephalitis prevention»*. Available at: Consultant.ru (in Russ).
50. Pogodina VV, Frolova TV, Erman BA. *Chronic tick-borne encephalitis. Etiology, immunology, pathogenesis*. Novosibirsk: Science; 1986; 231 (in Russ).

## Об авторах

- **Ванда Вацлавовна Погодина** – д. м. н., профессор, главный научный сотрудник Федерального научного центра исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М. П. Чумакова, 108819, Российская Федерация, Москва, поселение Московский, посёлок Института полиомиелита, домовладение 8, корпус 1. +7 (495) 841-9003, pogodina\_v\_v@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0363-2164.
- **Мария Сергеевна Щербинина** – эксперт Федерального научного центра исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М. П. Чумакова. +7 (910) 444-7117, Klimova-mary@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0895-4306.
- **Надежда Михайловна Колясникова** – к. м. н., заведующий лабораторией клещевого энцефалита и других вирусных энцефалитов Федерального научного центра исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М. П. Чумакова. +7(963) 693-0814; koljasnikovanm@mail.ru. ORCID: orcid.org: 0000-0002-9934-2582.
- **Сергей Геннадьевич Герасимов** – к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории клещевого энцефалита и других вирусных энцефалитов Федерального научного центра исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М. П. Чумакова; ассистент кафедры инфекционных болезней Первого МГМУ им. И. М. Сеченова. +7 (903)224-6530, gsg1984@mail.ru. ORCID: orcid.org: 0000-0001-5505-2228.
- **Татьяна Васильевна Слёзкина** – лаборант-исследователь лаборатории клещевого энцефалита и других вирусных энцефалитов Федерального научного центра исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М. П. Чумакова, +7(926)365-6551; e-mail: tata2510s@yandex.ru; orcid.org: не существует
- **Жанна Павловна Санчес-Пиментель** – младший научный сотрудник лаборатории клещевого энцефалита и других вирусных энцефалитов Федерального научного центра исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М. П. Чумакова. +7 (906) 078-0262, sanchez-pimentel\_jp@chumakovs.su.
- **Айдар Айратович Ишмухаметов** – д. м. н., чл.-корр. РАН, генеральный директор Федерального научного центра исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М. П. Чумакова. +7 (495) 841-90-02, sue\_polio@chumakovs.su. ORCID: 0000-0001-6230-4145.

Поступила: 05.08.2019. Принята к печати: 05.11.2019.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

## About the Authors

- **Vanda V. Pogodina** – Dr. Sci. (Med.), professor, chief researcher of Chumakov Federal Scientific Center for 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) 841-9003, pogodina\_v\_v@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0363-2164.
- **Maria S. Shcherbinina** – expert of Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and- Biological Products. +7(910)444-7117, Klimovamary@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0895-4306.
- **Nadezhda M. Kolyasnikova** – Cand. Sci. (Med.), head of the laboratory of TBE and other viral encephalitis of Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and- Biological Products. +7(963)693-0814, koljasnikovanm@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9934-2582.
- **Sergey G. Gerasimov** – Cand. Sci. (Med.), senior researcher of the laboratory of TBE and other viral encephalitis of Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and- Biological Products, assistant of the Department of infectious diseases of the Sechenov First Moscow State Medical University. +7 (903)224-6530, gsg1984@mail.ru. ORCID: 0000-0001-5505-2228.
- **Tatyana V. Slezkina** – research assistant of the laboratory of TBE and other viral encephalitis of Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and- Biological Products, +7(926)365-6551, tata2510s@yandex.ru.
- **Zhanna P. Sanchez-Pimentel** – junior researcher of the laboratory of TBE and other viral encephalitis of Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and- Biological Products. +7 (906) 078-0262; sanchez-pimentel\_jp@chumakovs.su.
- **Aidar A. Ishmuhametov** – Dr. Sci. (Med.), corresponding member of the Russian Academy of Sciences G.M. of Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and- Biological Products, +7 (495) 841-90-02, sue\_polio@chumakovs.su. ORCID: 0000-0001-6230-4145.

Received: 05.08.2019. Accepted: 05.11.2019.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-6-98-108>

## Вакцинация против ВПЧ: теоретические аспекты и практические результаты профилактики рака шейки матки

Н. В. Зароченцева<sup>1</sup>, О. И. Трушина<sup>2</sup>, Е. Г. Новикова<sup>2</sup>,  
И. И. Баранов<sup>3</sup>, П. Д. Лопухов\*<sup>4</sup>, О. В. Ровинская<sup>5</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ МО «Московский областной НИИ акушерства и гинекологии» Москва

<sup>2</sup> МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва

<sup>3</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва

<sup>4</sup> ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

<sup>5</sup> ГБУЗ «ГКБ № 40 ДЗМ», Москва

### Резюме

**Актуальность.** Рак шейки матки (РШМ) продолжает оставаться в центре внимания ведущих зарубежных и отечественных онкологов ввиду того, что заболеваемость им на протяжении последних десятилетий не имеет тенденции к снижению. Неуклонный рост заболеваемости, высокие показатели смертности, тенденция к «омоложению» болезни, сложности в выявлении заболевания на ранней стадии определяют поиск новых научно обоснованных подходов к решению проблемы РШМ. Перспективным направлением профилактики ассоциированного с вирусом папилломы человека (ВПЧ) плоскоклеточного рака и аденокарциномы является профилактическая вакцинация против ВПЧ, так как установлена роль ВПЧ-инфекции в процессах канцерогенеза.

**Целью** данной работы является обобщение имеющихся на сегодняшний день эпидемиологических данных о РШМ, о роли ВПЧ-инфекции в развитии РШМ и о достижениях в профилактике предраковых поражений и рака шейки матки, в первую очередь посредством вакцинации против ВПЧ-инфекции. **Заключение.** Создание вакцин для профилактики типов ВПЧ, обладающих наибольшей онкогенностью, является значительным достижением биомедицинской научно-исследовательской области в целом. Успешная разработка группы вакцинных препаратов, которые можно с уверенностью назвать вакцинами XXI века, позволяет надеяться на то, что у современной медицины имеются возможности для снижения популяционного онкологического риска и уменьшения вероятности раннего возникновения РШМ. Демонстрация эффективности и целесообразности программ плановой вакцинации против ВПЧ в ряде стран свидетельствует о достигнутых обнадеживающих успехах в решении проблемы РШМ. Вакцинация против ВПЧ обеспечивает не только эпидемиологическое благополучие, но и приведет к снижению заболеваемости и смертности от такого грозного осложнения папилломавирусной инфекции как РШМ.

**Ключевые слова:** ВПЧ-инфекция, вирус папилломы человека, ЦИН, рак шейки матки, вакцины против ВПЧ, эффективность вакцин

Конфликт интересов не заявлен.

**Для цитирования:** Зароченцева Н. В., Трушина О. И., Новикова Е. Г. и др. Вакцинация против ВПЧ: теоретические аспекты и практические результаты профилактики рака шейки матки. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2019; 18 (6): 98–108. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-6-98-108>.

### Vaccination against HPV: Theoretical Aspects and Practical Results of Cervical Cancer Prevention

NV Zarochentseva<sup>1</sup>, OI Trushina<sup>2</sup>, EG Novikova<sup>2</sup>, II Baranov<sup>3</sup>, PD Lopukhov\*\*<sup>4</sup>, OV Rovinskaya<sup>5</sup>

<sup>1</sup>State Budgetary Institution of Public Health «The Scientific Research Institute of Gynecology and Obstetrics of Moscow Region», Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> P. Herzen Moscow Oncology Research Institute, Moscow, Russian Federation

\* Для переписки: Лопухов Платон Дмитриевич, к. м. н., ассистент кафедры эпидемиологии и доказательной медицины Сеченовского Университета, 107113, Москва, ул. Шумкина, д. 17/16. +7 (916) 103-15-34, PL2211@yandex.ru. ©Зароченцева Н. В. и др.

\*\* For correspondence: Lopukhov Platon Dmitrievich, Cand. Sci. (Med.), assistant of Department of Epidemiology and Evidence-Based Medicine of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 17/16 Shumkina Street, apt. 134, Moscow, 107113, Russia. +7(916)103-15-34, PL2211@yandex.ru. ©Zarochentseva NV et al.

<sup>3</sup> National Medical Research Center Obstetrics, Gynecology and Perinatology the name of Academician V.I. Kulakov, Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup> Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>5</sup> City Clinical Hospital No. 40, Moscow, Russian Federation

#### Abstract

**Relevance.** Cervical cancer (CC) continues to be the focus of attention of oncologists all over the world due to the fact that the incidence of it over the past decades has not tended to decrease. The steady increase in morbidity, high mortality rates, and the tendency to «rejuvenate» the disease, the relatively low detection rate of the early stages of the disease due to poor results of cytological screening predetermine the search for new scientifically based approaches to solving cervical cancer problems. A promising direction for the prevention of squamous cell carcinoma and adenocarcinoma associated with human papillomavirus (HPV) is prophylactic vaccination against HPV, the need for which is due to the role of HPV infection in carcinogenesis processes. **The aim** of this article is to summarize the currently available data on advances in the prevention of precancerous lesions and cervical cancer, primarily through vaccination against HPV infection. **Conclusions.** The creation of vaccines for the prevention of oncogenic HPV types is a significant achievement in the biomedical research area. The successful development of a group of vaccines, which can confidently be called the vaccines of the 21st century, gives us hope that modern medicine has the potential to reduce population cancer risk and reduce the likelihood of early onset of cervical cancer. Demonstration of the efficacy and feasibility of routine HPV vaccination programs in a number of countries demonstrates encouraging progress in solving cervical cancer problems. Vaccination against HPV will not only ensure epidemiological well-being, but also lead to a decrease in morbidity and mortality from such a terrible complication of human papillomavirus infection – cervical cancer.

**Key words:** HPV-infection, human papillomavirus, CIN, cervical cancer, HPV vaccines, vaccines efficacy

No conflict of interest to declare.

**For citation:** Zarochentseva NV, Trushina OI, Novikova EG et al. Vaccination against HPV: Theoretical Aspects and Practical Results of Cervical Cancer Prevention Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2019; 18 (6): 98–108 (In Russ.). [https://doi: 10.31631/2073-3046-2019-18-6-98-108](https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-6-98-108).

Рак шейки матки (РШМ) продолжает оставаться в центре внимания ведущих зарубежных и отечественных онкологов ввиду того, что эта патология на протяжении последних десятилетий не имеет тенденции к снижению распространения. В мире проживает 2 784 млн женщин в возрасте 15 лет и старше, которым грозит риск развития рака шейки матки. Текущие оценки показывают, что каждый год у 569 847 женщин диагностируется рак шейки матки и 311 365 умирают от этой болезни. Рак шейки матки занимает третье место в структуре злокачественных онкологических заболеваний у женщин и второе – у женщин в возрасте от 15 до 44 лет (после рака молочной железы) [1]. Каждый день в мире умирает 853 женщины от РШМ.

Для России проблема РШМ, безусловно, также актуальна – в структуре онкологической заболеваемости женщин 5% всех злокачественных опухолей и 31% всех неоплазий женской репродуктивной системы приходится на РШМ. Ежегодно регистрируется около 15 тыс. новых случаев РШМ и более 6 000 летальных исходов. За последние 10 лет отмечается увеличение числа женщин со злокачественными новообразованиями шейки матки: прирост составляет 25,8%, среднегодовой темп прироста – 2,2%, прирост смертности – 4,5%. Пик заболеваемости приходится на возраст 30–39 лет, тогда как у женщин со злокачественными новообразованиями другой локализации – на 70–80 лет. Актуальность проблемы РШМ обусловлена также тенденцией к «омоложению» болезни. Прирост

заболеваемости с 2007 г. по 2017 г. среди женщин репродуктивного возраста составил 49,3%. Интенсивное повышение показателя распространенности цервикального рака особенно заметно в группе женщин моложе 29 лет, в которой за последние 20 лет прирост заболеваемости достиг более 200%. РШМ занимает первое место среди всех онкогинекологических заболеваний у женщин до 30 лет. В возрастной группе 25–40 лет инвазивные формы РШМ составляют около 30%. Эта патология является главной причиной смерти женщин в возрасте 15–39 лет. Данный факт особенно тревожен, так как эта группа женщин наиболее активна в репродуктивно значимой части населения, а также в социальном отношении [2]. Таким образом, РШМ является не только медицинской, но и социальной проблемой.

РШМ отвечает все критериям, служащим основанием для проведения популяционного скрининга: заболевание является актуальным для здравоохранения; имеет длительный период развития (10 лет); достаточно надежно распознается в преклинической фазе; наличествуют цитологические скрининг-тесты. Цитологический скрининг рассматривается как вторичная профилактика РШМ, целью которого является выявление предопухолевых заболеваний, ранних стадий рака, в первую очередь рака *in situ*, в также проведения своевременного лечения [3]. Информативность цитологического скрининга РШМ варьирует от 50 до 87% [4]. Возможные ложноотрицательные результаты

исследования могут приводить к потере онкологических больных, которым могла быть оказана адекватная помощь на ранних этапах опухолевого процесса. Следовательно, достоверность метода не дает 100% профилактического эффекта [5]. Кроме того, скрининг-тест не выявляет причину заболевания – онкогенную ВПЧ-инфекцию [6].

Неуклонный рост заболеваемости, высокие показатели смертности, тенденция к «омоложению» болезни, сложности с выявлением ранних стадий заболевания определяют поиск новых научно обоснованных подходов к решению проблемы РШМ. Тот факт, что рост заболеваемости РШМ и смертности сохраняются на протяжении многих лет, несмотря на определенные успехи в диагностике и лечении, свидетельствует о том, что решающее значение в противораковой борьбе принадлежит первичной и специфической профилактике.

Совокупность эпидемиологических и экспериментальных данных позволила однозначно утверждать, что РШМ относится к заболеваниям, обусловленным вирусной инфекцией, передаваемой половым путем [7]. Открытие этиологической роли вируса папилломы человека (ВПЧ) является величайшим достижением в изучении канцерогенеза. Установление причинной связи между папилломавирусной инфекцией (ПВИ) и РШМ определило новый подход к решению проблемы заболеваемости цервикальным раком с учетом достижений современной медицины.

ПВИ является самой распространенной инфекцией, передаваемой половым путем. В мире инфицировано ВПЧ около 660 млн человек, в течение всей жизни 70–80% населения контактирует с этим вирусным агентом с 60–65% вероятностью заражения [1]. Частота возникновения ВПЧ-инфекции увеличивается в пубертатном возрасте с момента начала половой жизни: в течение 2–3х лет ПВИ встречается примерно у 50% женщин [8]. В большинстве случаев элиминация инфекции происходит в течение 12 мес., однако у 40% женщин наблюдается персистенция вируса в эпителиоцитах шейки матки в течение года и более длительного времени, что увеличивает риск развития цервикальных интраэпителиальных неоплазий (CIN) в последующие годы. От момента инфицирования ВПЧ до появления инвазивного опухолевого процесса проходит в среднем 8–10 лет [9].

Идентифицировано более 220 различных типов ВПЧ, которые классифицируются на основе анализа последовательности генов ДНК, кодирующих протеид L1 капсида вируса. Отдельные типы ВПЧ потенциально могут приводить к развитию злокачественных новообразований (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 и 82). Эти типы вирусов относятся к группе высокого онкологического риска и обнаруживаются в 95–100% преинвазивных и инвазивных формах РШМ (общемировые статистические данные) [10]. Аналогичный характер распределения

прослеживается и при цитопатологических изменениях в цервикальном эпителии (высокодифференцированной плоскоклеточной интраэпителиальной неоплазии) [11].

Из тех ВПЧ, которые имеют высокий риск в отношении возникновения РШМ, наибольшим злокачественным потенциалом обладают 16 и 18 типы, ответственные более чем за 70% случаев цервикального рака [12]. В России и Восточной Европе преобладающее большинство всех случаев РШМ вызваны именно этими типами вирусов [13]. При плоскоклеточном РШМ наиболее часто идентифицируются ВПЧ 16 типа (более 50% случаев РШМ) и ВПЧ 18 типа (от 15 до 20%). Эти типы ВПЧ в большей степени, чем остальные приводят к персистенции вирусного генома, интеграции вирусной ДНК в клеточный геном и к нарушению контроля деления клеток макроорганизма [14]. Немаловажное значение с точки зрения онкогенеза имеют ВПЧ 31, 33, 35, 45, 52 и 58-го типов. Частота идентификации данных типов ВПЧ при незначительных выраженных цитопатологических изменениях в цервикальном эпителии в среднем примерно такая же, что и при инфицировании ВПЧ 16-го типа, однако в Азии они могут обнаруживаться до 78%, в Европе – до 88% случаев [15].

Распределение типов ВПЧ при плоскоклеточном раке и аденогенном раке, прогноз которого хуже, несколько отличается. Основное различие состоит в том, что более важную роль играет ВПЧ 18-го типа (идентифицируется в 30% случаев), и то, что 16, 18 и 45-й типы ВПЧ выявляются более чем у 85% лиц с аденокарциномой. Приведенные статистические данные представляют собой определенный интерес в том свете, что железистый рак зачастую остается не выявленным при применении цитологических методов диагностики на ранних стадиях патологии [16]. Перспективным направлением профилактики ВПЧ-ассоциированного плоскоклеточного рака и аденокарциномы является профилактическая вакцинация, необходимость в которой обусловлена ролью ВПЧ-инфекции в процессах канцерогенеза. Вакцинация признана во всем мире как наиболее эффективное, безопасное и экономичное средство предупреждения инфекционных заболеваний и благодаря которой открылись новые горизонты в борьбе с онкозаболеваниями.

ВПЧ-вакцины – рекомбинантные, т.е. не содержат вирусный генетический материал. В их состав входят вирусоподобные частицы – VLP-фрагменты белка внешней оболочки вируса, иммунологически имитирующие естественную инфекцию ВПЧ и стимулирующие образование типоспецифических антител к белку L1 капсида. причем выраженность антителообразования в 100 раз превосходит ту, что наблюдается в естественных условиях при контакте с генитальными типами ВПЧ. Также вакцины содержат гидроксид алюминия, необходимый для активизации сильного иммунного ответа, что

особенно важно в препубертатном возрасте (пятый критический период созревания иммунной системы) [17].

Полученные в ходе многочисленных клинических исследований данные свидетельствуют о том, что иммунная защита осуществляется опосредованно путем индуцирования вирусоподобными частицами L1 образование в плазме крови высоких концентраций IgG (преимущественно нейтрализующих IgG) – основного иммуноглобулина в составе цервикального секрета. Этот иммуноглобулин способен к трансудации через базальную мембрану эпителиальных клеток в шейке матки, в частности в месте перехода плоского эпителия в цилиндрический. Антитела накапливаются в достаточных концентрациях для того, чтобы инактивировать вирусные частицы, тем самым предотвращая возникновение инфекционного процесса [18]. Согласно результатам проспективных исследований, сероконверсия к вирусоподобным частицам ВПЧ 16-го типа наблюдается у 70–90% женщин, её средняя продолжительность составляет 8 месяцев [19].

Потенциально вакцинация может предупредить до 70% всех случаев РШМ, до половины случаев предраковых изменений. Иными словами, стратегия специфической профилактики РШМ способна уменьшить частоту возникновения цитопатологических изменений в шейке матки. Степень защиты зависит от наличия контактов с ВПЧ до проведения вакцинации, в связи с чем целесообразно проведение иммунизации до начала половой жизни. Целевую группу должны составлять девочки 9–13 лет, не ведущие половую жизнь [20].

В мире зарегистрированы три вакцины против ВПЧ:

- 2006 г. – тетравалентная (против типов 6, 11, 16, 18) 4ВПЧ: защищает от РШМ, рака вульвы, влагалища, анального рака, аногенитальных кондилом, цервикальной, анальной, вульварной и вагинальной интраэпителиальных неоплазий и аденокарциномы *in situ*. Вакцинация рекомендована девочкам и женщинам в возрасте от 9 до 45 лет, а также мальчикам и мужчинам в возрасте от 9 до 26 лет;
- 2007 г. – двухвалентная (против типов 16 и 18) 2ВПЧ: защищает от РШМ (плоскоклеточный, аденокарцинома), рака вульвы, влагалища, цервикальных интраэпителиальных неоплазий различных степеней (а также вульварной и вагинальной интраэпителиальной неоплазии), ASC-US и персистирующей ВПЧ-инфекции. Вакцинация рекомендована девочкам и женщинам от 9 до 45 лет.
- 2014 г. – девятивалентная (против типов 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58) 9ВПЧ: рекомендована девочкам и женщинам от 9 до 26 лет – профилактика рака и предраковых поражений шейки матки, анального канала, вульвы, влагалища, а также аногенитальных кондилом; мальчикам

9–15 лет: профилактика рака и предраковых поражений анального канала, а также аногенитальных кондилом [21].

Существуют трехдозовые (0–2–6 месяцев) и двухдозовые (0–6 месяцев) схемы вакцинации против ВПЧ-ассоциированных заболеваний. По данным ВОЗ, двухдозовая вакцинация не менее эффективна, чем трехдозовая схема [20].

Эксперты ВОЗ указывают на то, что для оценки влияния вакцинации против ВПЧ в профилактике РШМ в качестве конечных точек могут быть выбраны:

- распространенность папилломавирусной инфекции (ПВИ) среди молодых женщин (и мужчин) сразу после вступления в половую жизнь;
- число случаев CIN II-III и аденокарциномы *in situ* (AIS);
- число случаев РШМ [22].

Вакцинация против ВПЧ-ассоциированных заболеваний широко внедряется в различных странах мира. В настоящее время 86 стран (большинство стран Европы, США, Австралия, страны Африки) уже включили вакцинацию против ВПЧ в национальные календари профилактических прививок [23]. В связи с особенностью течения вызываемого ВПЧ инфекционного процесса и ассоциированных с ним предраковых и раковых заболеваний, оценка эффективности вакцинации проводится в кратко-, средне- и долгосрочной перспективе: к краткосрочным ранним результатам относят снижение инфицированности ВПЧ и заболеваемости аногенитальными кондиломами; к промежуточным – снижение частоты предраковых поражений (CIN); к долгосрочным – снижение заболеваемости и смертности от РШМ у женщин репродуктивного возраста. Максимальный эффект от вакцинации достижим лишь при высоком охвате прививками целевого контингента [24].

Несмотря на большое число государств, где профилактика ПВИ проводится посредством вакцинации, немногие из них могут продемонстрировать ее эффективность в виду крайне сложной оценки быстрого эффекта начала вакцинации против ВПЧ, так как процесс развития CIN и инвазивного РШМ занимает длительный период (8–10 лет). Кроме того, в странах должна быть хорошо развита система мониторинга как распространенности вируса, так и вызываемых им заболеваний [25,26].

На данный момент опубликованы итоги нескольких национальных программ по оценке эффективности профилактической иммунизации женщин против ВПЧ. В Скандинавских странах (Дания, Исландия, Норвегия, Швеция) в рамках первого международного клинического исследования FUTURE II, у 2084 женщин в возрасте от 15 до 26 лет, получивших 3 дозы тетравалентной ВПЧ вакцины с 2002 по 2006 гг., выполнялась оценка эффективности вакцинопрофилактики. С 2006 по 2018 гг. каждые 2 года в течение 12 лет в популяции вакцинированных и не вакцинированных

## Review

**Таблица 1. Эффективность вакцинации в странах Скандинавии: 12 лет с момента регистрации [28]**  
**Table 1. Vaccination effectiveness in Scandinavian countries: 12 years since registration [28]**

Конечная точка End point	Число участников (n) Number of participants (n)	Количество случаев Number of cases	Заболеваемость на 100 человеко-лет по риску развития (95% ДИ) Incidence per 100 person-years at risk of development (95% CI)	Эффективность вакцинации (%) Vaccination effectiveness (%)
ВПЧ 6, 11, 16, 18 – ассоциированные ЦИН, рак вульвы и влагалища HPV 6, 11, 16, 18 – associated CIN, vulvar and vaginal cancers	2274	1	0.0 (0.0–0.0)	100
<b>По длительности с 1 дня базового исследования</b> Duration from 1 day of baseline study				
4 года или меньше 4 years or less	2149	0	0.0 (0.0–0.4)	–
От 4 до 6 лет From 4 to 6 years	2273	0	0.0 (0.0–0.1)	–
От 6 до 8 лет From 6 to 8 years	2332	1	0.0 (0.0–0.1)	–
От 8 до 10 лет From 8 to 10 years	2111	0	0.0 (0.0–0.1)	–
От 10 до 12 лет From 10 to 12 years	1495	0	0.0 (0.0–0.2)	–
От 12 до 14 лет From 12 to 14 years	140	0	0.0 (0.0–16.0)	–
<b>По типу поражения</b> By type of lesion				
ЦИН 1 CIN 1	2126	1	0.0 (0.0–0.0)	–
ЦИН 2 и выше CIN 2 and higher	2126	0	0.0 (0.0–0.0)	–
ЦИН 2 CIN 2	2126	0	0.0 (0.0–0.0)	–
ЦИН 3 и выше CIN 3 and higher	2126	0	0.0 (0.0–0.0)	–
ЦИН 3 CIN 3	2126	0	0.0 (0.0–0.0)	–
Аденокарцинома <i>in situ</i> Adenocarcinoma <i>in situ</i>	2126	0	0.0 (0.0–0.0)	–
Рак шейки матки Cervical cancer	2126	0	0.0 (0.0–0.0)	–
Рак вульвы Vulvar cancer	2274	0	0.0 (0.0–0.0)	–
Рак влагалища Vaginal cancer	2274	0	0.0 (0.0–0.0)	–

Примечание: ЦИН – цервикальная интраэпителиальная неоплазия  
 Note: CIN – cervical intraepithelial neoplasia

женщин проводили сравнительный анализ частоты случаев ВПЧ типов 16, 18, ассоциированных с CIN 2+. Результаты исследования S. K. Kjaer и соавт. показали отсутствие новых случаев патологии цервикального эпителия за длительный период наблюдения (табл. 1). Продемонстрирована продолжительная защита женщин, вакцинированных

тетравалентной ВПЧ вакциной, в течение, по меньшей мере, 10 лет с тенденцией сохранения непрерывной защиты вплоть до 12 лет последующего наблюдения [27,28].

В Финляндии, где национальная программа вакцинации против ВПЧ стартовала в 2013 г. в рамках исследований FUTURE и PATRICIA (регистрационных

**Таблица 2. Количество и частота различных видов инвазивного рака, ассоциированных с ВПЧ, среди вакцинированных и невакцинированных женщин 14 лет и старше [24]**

**Table 2. The number and frequency of various types of HPV-associated invasive cancer among vaccinated and unvaccinated women 14 years of age and older [24]**

Вид новообразования Type of neoplasm	Группа вакцинированных (ВПЧ 16/18 и ВПЧ 6/11/16/18): n (сумм) – 9529 возраст – 14–17 лет (частота; 95% ДИ) Vaccinated group (HPV 16/18 and HPV 6/11/16/18): n (sum) – 9529 age – 14–17 years (frequency; 95% CI)	Группа невакцинированных n (сумм) – 17838 возраст – 14–19 лет (частота; 95% ДИ) Unvaccinated group n (sums) – 17838 age – 14–19 years (frequency; 95% CI)
Рак шейки матки Cervical cancer	0	8 (6.4; 3.2–13)
Рак вульвы Vulvar cancer	0	1 (0.8; 0.1–5.7)
Орофарингеальный рак Oropharyngeal cancer	0	1 (0.8; 0.1–5.7)
Другие виды рака, ассоциированные с ВПЧ Other cancers associated with HPV	0	0
Все виды рака, ассоциированные с ВПЧ All types of cancer associated with HPV	0	10 (8; 4.3–15)
<b>Неассоциированные с ВПЧ виды рака: Cancer types not associated with HPV:</b>		
Рак груди Breast cancer	2 (3; 0.8–12)	10 (8; 4.3–15)
Рак щитовидной железы Thyroid cancer	1 (1.5; 0.2–11)	9 (7.2; 3.8–14)
Меланома Melanoma	3 (4.6; 1.5–14)	13 (10.5; 6.1–18)
Рак кожи (не меланома) Skin cancer (not melanoma)	2 (3; 0.8–12)	3 (2.4; 0.8–7.5)

исследований тетравалентной и бивалентной вакцин соответственно, в группе не вакцинированных женщин ( $n = 17\,838$ , возраст 14–19 лет) зарегистрировано 8 случаев ВПЧ-ассоциированного РШМ, тогда как в группе вакцинированных женщин ( $n = 9\,529$ , возраст 14–17 лет) не выявлено ни одного случая ВПЧ-ассоциированного цервикального рака. Таким образом, достигнута 100% (95% ДИ:16;100) общая эффективность в предотвращении инвазивного РШМ среди вакцинированных девушек в сравнении с невакцинированными (табл. 2) [24].

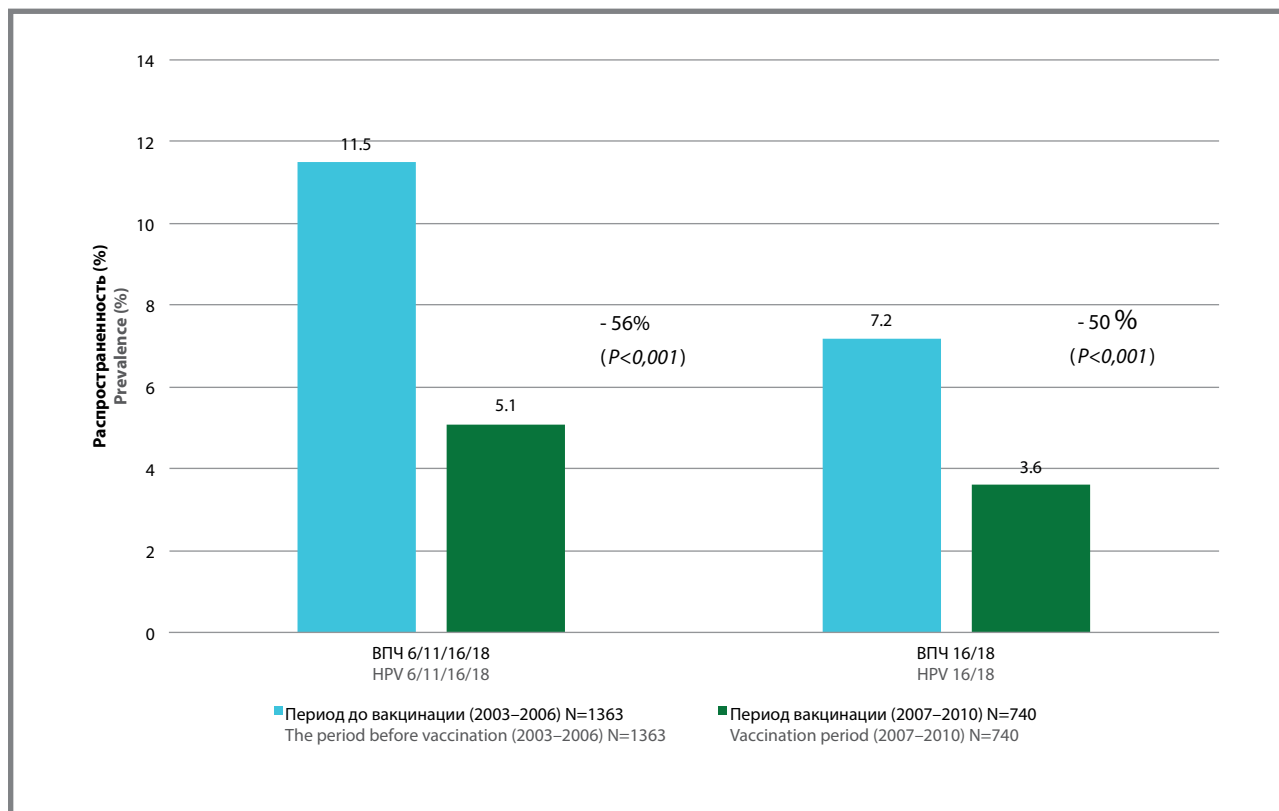
Вакцинация против ВПЧ 6., 11, 16, 18 типов входит в Национальный календарь вакцинации США с 2006 г. Согласно данным популяционных исследований, отмечена значительно более низкая распространенность у женщин 15–19 лет типов ВПЧ, против которых проводилась вакцинация (2007–2010 гг.), в сравнении с периодом до вакцинации (2003–2006 гг.). Распространенность ВПЧ типов 6, 11, 16, 18 снизилась на 56%, 16, 18 – на 50% (рис. 1) [29]. Зарегистрировано сокращение распространенности ВПЧ типов 16, 18, ассоциированных с CIN2+, с 53,6% (2008 г.) до 28,4%

(2012 г.) среди женщин ( $n = 259$ ), которые получили хотя бы одну дозу тетравалентной ВПЧ вакцины ( $p < 0,001$ ). Значимого снижения CIN2+ среди невакцинированных женщин ( $n = 364$ ) и женщин с неизвестным статусом ( $n = 455$ ) не отмечено (рис. 2) [30]. В исследовании, целью которого явилось проведение сравнительного анализа числа случаев РШМ до и после вакцинации против ВПЧ (старт в 2006 г.), с 2001 г. по 2014 г., зарегистрировано снижение заболеваемости на 29% у женщин в возрасте 15–24 лет и на 13% – 25–39 лет [31]. Таким образом, отмечено сокращение числа случаев CIN2+ и РШМ среди молодых женщин после начала вакцинации против ВПЧ.

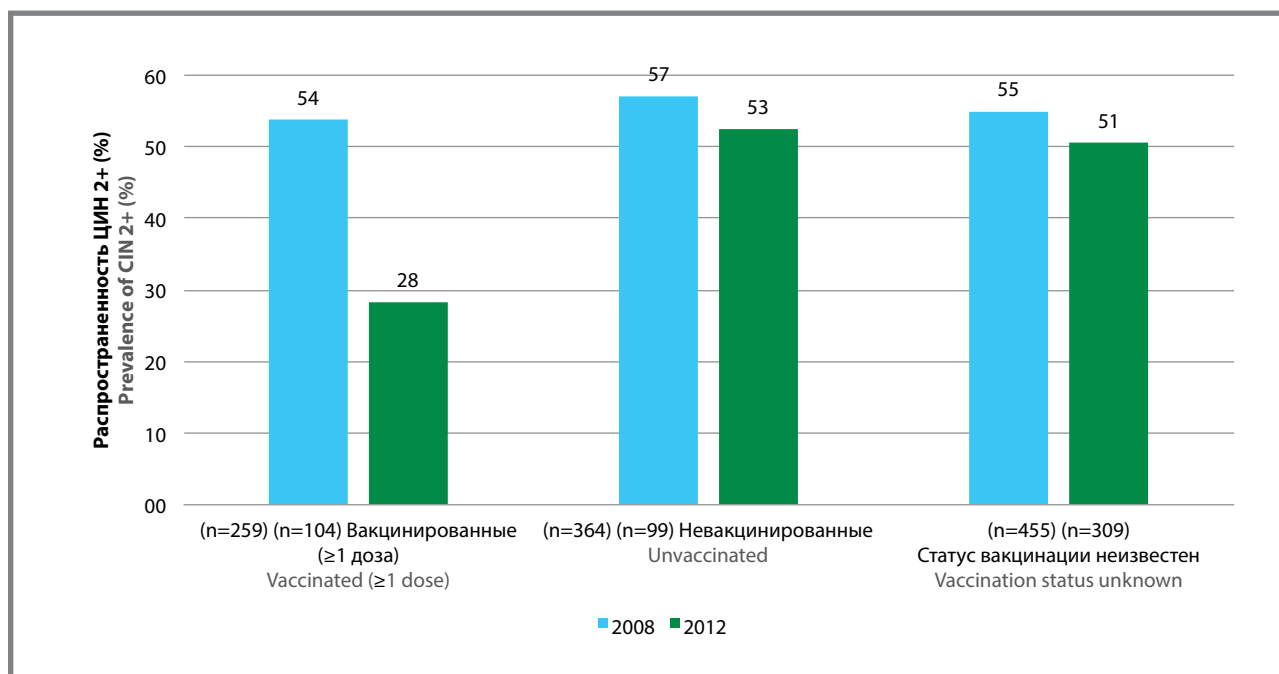
Важные данные по снижению заболеваемости РШМ среди вакцинированных женщин были получены в Австралии. Эта страна одна из первых в мире в 2007 г. внедрила широкомасштабную финансируемую государством национальную программу вакцинации против ВПЧ четырех типов (6, 11, 16, 18) по 3-х дозовой схеме. В основную вакцинируемую когорту вошли девочки 12–13 лет, в намерстывающую когорту – девушки и молодые женщины в возрасте от 13 до 26 лет. Охват



**Рисунок 1. Распространенность вакцинных типов ВПЧ после введения программы вакцинации против ВПЧ [29]**  
**Figure 1. Prevalence of HPV vaccine types after the introduction of the HPV vaccination program [29]**



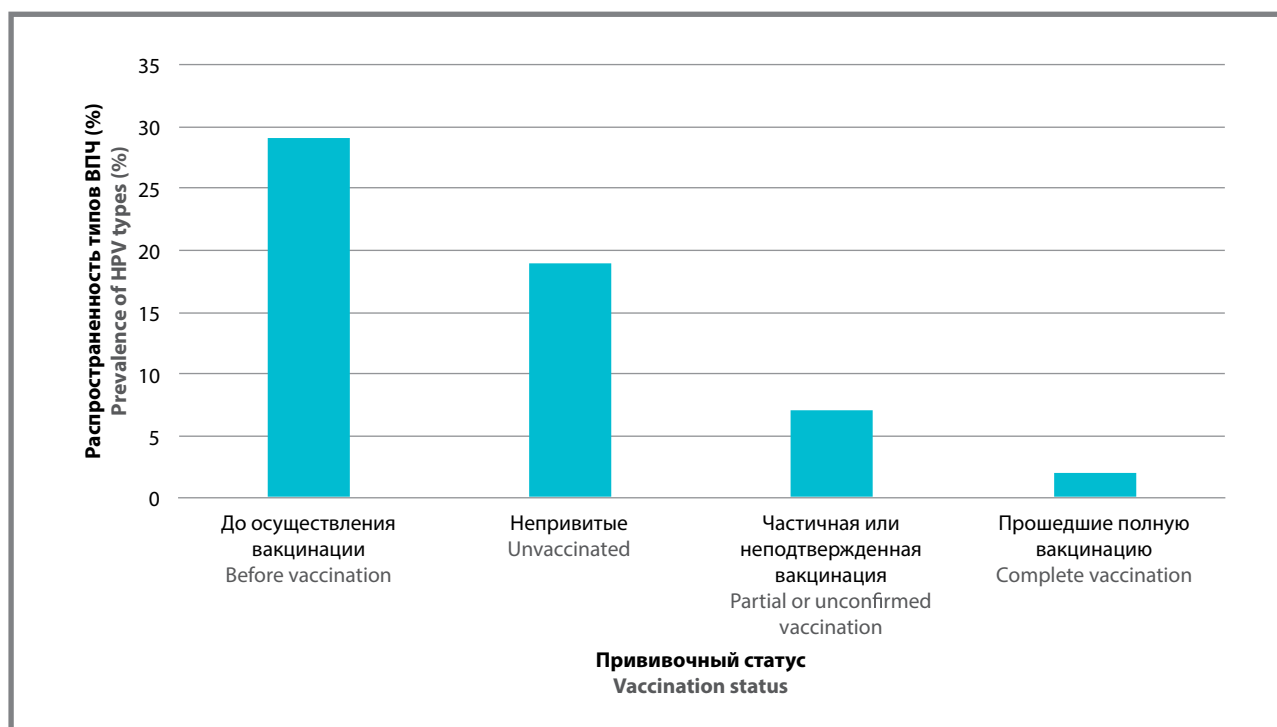
**Рисунок 2. Эффект вакцинации 4-ВПЧ в отношении ВПЧ 16/18-ассоциированных ЦИН 2+ в США [30]**  
**Figure 2. The effect of 4-HPV vaccination against HPV 16/18-associated CIN 2+ in the USA [30]**



вакцинацией составил около 70% (максимальный охват был среди девочек 12–13 лет). По данным из регистра цервикальной цитологии одного из штатов Австралии, к 2009 г., то есть через 3 года после начала плановой вакцинации, зарегистрировано снижение частоты предраковых поражений

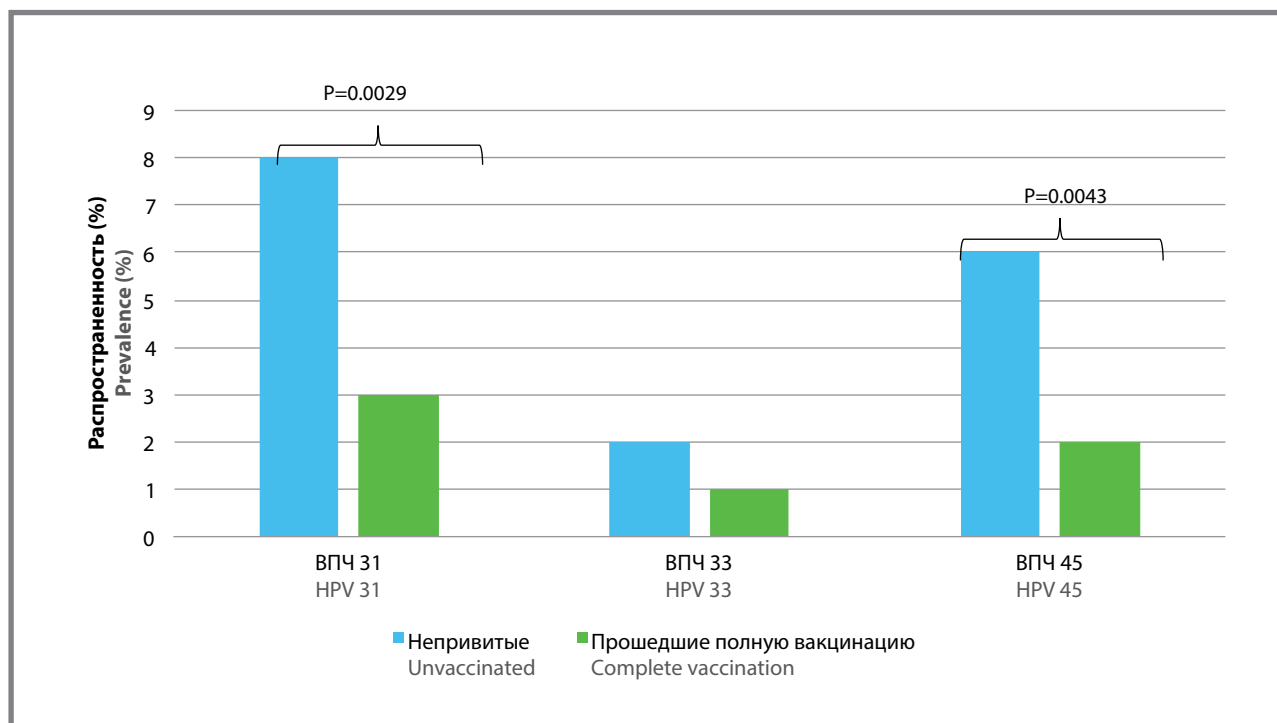
шейки матки на 38% среди девушек младше 18 лет. В других возрастных группах статистически значимой разницы не выявлено [32]. Популяционный анализ эффективности тетравалентной ВПЧ вакцины в рамках клинического исследования у вакцинированных (не менее 1 дозы) в сравнении

**Рисунок 3. Распространенность 6, 11, 16, 18 типов ВПЧ среди женщин Австралии после введения вакцинации [33]**  
**Figure 3. Prevalence of 6, 11, 16, 18 types of HPV among Australian women after vaccination [33]**



Примечание: \* $p < 0.05$ ; \*\* $p < 0.0001$ , в сравнении с группой до осуществления вакцинации  
 Note: \* $p < 0.05$ ; \*\* $p < 0.0001$ , in comparison with the group before vaccination

**Рисунок 4. Распространенность невакцинных типов ВПЧ среди женщин Австралии после введения вакцинации [33]**  
**Figure 4. Prevalence of non-vaccine HPV types among Australian women after vaccination [33]**



с невакцинированными за 9-летний период наблюдения показал снижение распространенности типов ВПЧ 6, 11, 16, 18, входящих в состав 4ВПЧ, на 92% в когорте женщин 18–35 лет независимо от прививочного статуса (рис. 3). Установлено значительное снижение распространенности

определенных типов ВПЧ, против которых не было иммунизации, в частности ВПЧ 31, 33 и 45 типов (рис. 4) [33]. Результаты исследования, выполненные на протяжении 12 лет после осуществления вакцинации, продемонстрировали снижение доли предраковых поражений шейки матки на 48%,

отсутствие зарегистрированных случаев ВПЧ-ассоциированного РШМ у пациенток. Полученные результаты позволяют сказать, что Австралия может стать первой страной, искоренившей РШМ [34]. В пользу такого предположения свидетельствуют прогнозы ведущих экспертов по проблеме РШМ и в области вакцинации: случаи цервикального рака в среднем к 2020 г. (2018–2022 гг.) ежегодно будут снижаться и составят менее чем 6 на 100 тыс. женщин, к 2028 г. (2021–2035 гг.) – менее 4 случаев на 100 тыс. женщин и к 2066 г. (2054–2077 гг.) – один случай на 100 тыс. женщин. Ожидается снижение смертности до одного случая на 100 тыс. женщин к 2034 г. (2025–2047 гг.). Таких успехов в предупреждении РШМ позволит достигнуть разработанная комплексная программа по борьбе с этим заболеванием: вакцинация против ВПЧ девочек 12–13 лет, цитологический скрининг каждые 2 года в возрастной когорте – 18–20 лет до 69 лет, ВПЧ-тестирование каждые 5 лет женщин в возрасте 25–69 лет и завершение в 70–74 г. С января 2018 г вакцинация девятивалентной ВПЧ вакциной (2 дозовая схема) заменила тетравалентную ВПЧ вакцину в Национальной программе иммунизации Австралии.

В Канаде в 2007 г. стартовала Национальная программа вакцинации против ВПЧ, спонсируемая правительством. Возраст вакцинации девочек варьировал в разных провинциях. Широта охвата иммунизацией составила от 39,3% до 93,0%. В провинциях Альберта и Британская Колумбия вакцинация против ВПЧ тетравалентной вакциной (3 дозы) была начата в 2008 г., соответственно среди девочек 11–14 и девушек 15–17 лет. По данным результатов Пап-теста, выполненного в 2012–2015 гг., среди девочек, проживающих в провинции Альберта, риск развития CIN за поствакцинальный период значительно снизился: на 28% уменьшилось число случаев с атипичным типом мазка; на 26% – с интраэпителиальным поражением низкой степени тяжести (ASCUS или LSIL); на 52% – с интраэпителиальным поражением тяжелой степени (ASC-H или HSIL). У вакцинируемых девушек Британской Колумбии риск развития CIN2+ значительно снизился – на 86% ( $p < 0.01$ ) и CIN2 – на 90% для ( $p < 0.01$ ) [35].

В настоящее время накоплены результаты исследований по оценке эффективности вакцинации ВПЧ-позитивных женщин, включая пациенток, пролеченных по поводу предраковой патологии шейки матки, вульвы и влагалища (CIN1+, VIN, VaIN и др.). Так, согласно результатам исследования E. A. Joura и соавт., в группе вакцинированных четырехвалентной вакциной после проведенного лечения по поводу патологии шейки матки было зарегистрировано снижение CIN1+ на 48%, CIN2+ на 65%, аногенитальных бородавок или VIN или VaIN на 47% и любых ассоциированных с ВПЧ типов 6, 11, 16, 18 заболеваний на 79% в сравнении с соответствующей группой не вакцинированных пациенток.

В другом исследовании, проведенном W. D. Kang и соавт., отсутствие вакцинации после петлевой электрокоагуляции шейки матки было независимым фактором риска развития повторных CIN II–III (отношение рисков (OR) = 2,840,  $p < 0,0$ ) в сравнении с соответствующей группой вакцинированных пациенток [36]. Результаты исследования SPERANZA продемонстрировали, что после проведения петлевой электрокоагуляции шейки матки, в контрольной группе достоверно более высокую частоту рецидивов CIN2+, вызванных тем же типом ВПЧ, что и в вакцине, в сравнении с группой вакцинированных [37]. Результаты этих и многих других клинических исследований подтверждают эффективность вакцинации четырехвалентной вакциной взрослых женщин в возрасте до 45 лет, включая вакцинацию женщин после проведенного лечения по поводу различной патологии шейки матки [38]. Любой визит женщины в возрасте до 45 лет к гинекологу может быть поводом для обсуждения целесообразности вакцинации против ВПЧ [39].

ВОЗ в 2019 г. представил стратегию профилактики и контроля РШМ на национальном уровне как комплексный междисциплинарный подход к профилактике данного заболевания и борьбе с ним. С учетом знаний естественного течения болезни стратегия предусматривает на протяжении жизни женщины проводить эффективные мероприятия в соответствующих возрастных группах:

- первичная и специфическая профилактика: девочки 9–14 лет. Просветительская работа о вреде употребления табака, наркотиков; половое воспитание с учётом возраста и культурных особенностей; пропаганда использования презервативов и их распространение среди ведущих половую жизнь; ВПЧ вакцинация;
- вторичная профилактика: женщины >30 лет: скрининг-диагностика ранних стадий заболевания;
- лечение: женщин любого возраста: лечение CIN, неинвазивного и инвазивного РШМ [40].

Вакцинация против ВПЧ является основным средством профилактики РШМ, но она не отменяет скрининг, так как пока вакцины не защищают от всех типов ВПЧ высокого риска. При работе с вакцинированным населением целесообразно проводить разъяснительную работу о важности скрининга, который играет важную роль в выявлении гинекологической патологии, и это необходимо понимать всем молодым женщинам, поскольку именно среди них отмечается самая низкая охваченность этим профилактическим мероприятием [41].

В России реализуется более 50 региональных программ вакцинации против ВПЧ. Самые крупные из них: в Санкт-Петербурге, Московской, Смоленской, Свердловской областях, Ханты-Мансийском автономном округе-Югра. Однако в России вакцинопрофилактика ПВИ не предусмотрена в Национальном календаре профилактических прививок и Календаре профилактических прививок по эпидемическим показаниям. ВОЗ и ведущие регуляторные организации

рекомендуют включение вакцинации против ВПЧ в национальные календари прививок всех стран мира. Детский фонд Организации Объединенных Наций (ЮНИСЕФ) рассматривает вакцинацию против ВПЧ в качестве приоритетной для национальных программ иммунизации. Педиатры, гинекологи, онкологи и медицинские сообщества ведут активную работу по включению вакцинации против ВПЧ в общий реестр иммунизации населения, привлекая к этой мультимедицинской проблеме общественные и публичные организации, государственные и политические структуры на высоком уровне, телевидение и радиовещание, печатные издания, рекламу. Включение вакцинации против ВПЧ в систему здравоохранения России отвечает современным требованиям национальных проектов в области здравоохранения по оказанию качественной медицинской помощи и оздоровлению населения, увеличению рождаемости и продолжительности жизни.

### Заключение

Таким образом, создание вакцин для профилактики типов ВПЧ, обладающих наибольшей

онкогенностью, является большим достижением биомедицинской научно-исследовательской области в целом. Успешная разработка группы вакцинных препаратов, которые можно с уверенностью назвать вакцинами XXI века, позволяет надеяться на то, что у современной медицины имеются возможности для снижения популяционного онкологического риска и уменьшения вероятности раннего возникновения РШМ. Демонстрация эффективности и целесообразности программ плановой вакцинации против ВПЧ в ряде стран свидетельствует о достигнутых обнадеживающих успехах в решении проблемы РШМ. Вакцинация против ВПЧ обеспечит не только эпидемиологическое благополучие, но и приведет к снижению заболеваемости и смертности от такого грозного осложнения папилломавирусной инфекции как РШМ. Вакцинация против ВПЧ не заменяет цервикальный скрининг, напротив, организация вакцинации и системы скрининговых мероприятий способна принести максимальную пользу в предотвращении и борьбе с этим заболеванием.

### Литература

1. Bruni L, Albero G, Serrano B, Mena M, Gómez D, Muñoz J, Bosch FX, de Sanjosé S. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). *Human Papillomavirus and Related Diseases in the World*.
2. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность). Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В., ред. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГУ «НМИЦР» Минздрава России; 2018. 250 с.
3. Каприн А. Д., Новикова Е. Г., Трушина О. И., Грецова О. П. Скрининг рака шейки матки – нерешенные проблемы. // «Исследования и практика в медицине». 2015. Т. 2. № 1. С. 36–40.
4. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin number 109, December 2009: Cervical cytology screening // *Obstet Gynecol*. 2009. Vol. 114. P. 409–1420.
5. *Comprehensive cervical cancer control: a guide to essential practice – 2nd ed.* WHO; 2014.
6. Franco EL, Harper DM. Vaccination against human papillomavirus infection: a new paradigm in cervical cancer control. // *Vaccine*. 2005. N 23. P. 2388–2394.
7. Zur Hausen H. Papillomaviruses causing cancer: Evasion from host cell control in early events in carcinogenesis. // *J. Natl. Cancer Ins.* 2000. Vol. 92. P. 690–698.
8. Moscicki AB. HPV infections in adolescents. // *Disease Markers*. 2007. Vol. 73. P. 229–34.
9. Kjaer SK, van den Brule AJ, Paull G et al. Type specific persistence of high risk human papillomavirus (HPV) as indicator of grade cervical squamous intraepithelial lesions in young women: population based prospective follow up study. // *British Medical Journal*. 2002. Vol. 325. P. 572.
10. Bosch FX, Lorincz A, Munoz N et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. // *J. Clin. Pathol*. 2002. Vol. 55. P. 244–265.
11. Syrjänen K, Syrjänen S. Papillomavirus Infections in Human Pathology. New York; 2000.
12. Прилепская В. Н. Вакцинация против ВПЧ-ассоциированных заболеваний и рака шейки матки. // *Медицинский совет*. 2016. № 12. С. 120–5.
13. Castellsague X, de Sanjosé S, Agudo T et al. HPV and cervical cancer in the world. // *Vaccine*. 2007. Vol. 25. Suppl. 3. P. 27–219.
14. Bosch FX, Cuzick J, Schiller J et al. HPV vaccines and screening in the prevention of cervical cancer. // *Vaccine*. 2006. Vol. 24. Suppl. 3. P. S1–S264.
15. Smith J, Lindsay L, Hoots B et al. Human papilloma virus distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a meta-analysis update. // *International Journal of Cancer*. 2007. Vol. 121. P. 621–32.
16. Castellsague X, Diaz M, de Sanjosé S et al. Worldwide human papillomavirus etiology of cervical adenocarcinoma and its cofactors: implications for screening and prevention. *Journal of National Cancer Institute*. 2006. Vol. 98. P. 303–15.
17. Stanley M, Lowy DR, Frazer I. Prophylactic HPV vaccines: underlying mechanisms. // *Vaccine*. 2006. Vol. 24. Suppl. 3. P. S106–S112.
18. Suzich JA, Ghim SJ, Palmer-Hill FJ et al. Systemic immunization with papilloma virus L1 protein completely prevents the development of viral mucosal papillomas. // *Proc Natl Acad Sci USA*. 1995. Vol. 92. N 25. P. 11553–11557.
19. Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM et al. A controlled trial of a human papilloma virus type 16 vaccine. // *New England Journal of Medicine*. 2002. Vol. 347. P. 1645–51.
20. Arbyn M, Simoons C, Martin-Hirsch P. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018. Issue 5. Art. №. CD009069.
21. Вакцинопрофилактика заболеваний, вызванных вирусом папилломы человека: федер. клинич. рекомендация. // МЗ РФ, Союз педиатров России. М.: Педиатр; 2017. 40 с.
22. Monitoring the coverage and impact of human papillomavirus vaccine – report of WHO meeting; 2010.
23. Gallagher KE, LaMontagne DS, Watson-Jones D. Status of HPV vaccine introduction and barriers to country uptake. // *Vaccine*. 2018. Vol. 36. P. 4761–4767.
24. Luostarinen T, Apter D, Dillner J, et al. Vaccination protects against invasive HPV-associated cancers. // *Int. J. Cancer*. 2018. Vol. 142, N 10. P. 2186–2187.
25. Намазова-Баранова Л. С., Чемакина Д. С., Вишнева Е. А. и др. Обзор вакцинации против папилломавирусной инфекции в мире. // *Педиатрическая фармакология*. 2018. Т. 15, № 1. С. 80–85.
26. Garland SM, Kjaer SK, Muñoz N et al. Impact and Effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: A Systematic Review of 10 Years of Real-world Experience. // *CID*. 2016. Vol. 63. P. 519–27.
27. Baldur-Felskov B, Dehlendorff C, Junge J et al. Incidence of cervical lesions in Danish women before and after implementation of a national HPV vaccination program. // *Cancer Causes Control*. 2014. N 25. P. 915–922.
28. Kjaer SK, Nygard M, Dillner J et al. A 12-Year Follow-up on the Long-Term Effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in 4 Nordic Countries. // *Clin Infect Dis*. 2017. Vol. 66. P. 339–345.
29. Markowitz LE, Hariri S, Lin C et al. Reduction in human papillomavirus (HPV) prevalence among young women following HPV vaccine introduction in the United States, National Health and Nutrition Examination Surveys, 2003–2010. // *J Infect Dis*. 2013. Vol. 208. P. 385–393.
30. Hariri S, Bennett NM, Niccolai LM et al. Reduction in HPV 16/18-associated high grade cervical lesions following HPV vaccine introduction in the United States – 2008–2012. // *Vaccine*. 2015. Vol. 33. P. 1608–1613.
31. Guo F, Coñe LE, Berenson AB. Cervical Cancer Incidence in Young U.S. Females After Human Papillomavirus Vaccine Introduction. // *Am J Prev Med*. 2018. Vol. 55, N 2. P. 197–204.
32. Paavonen J, Naud P, Salmerón J et al. HPV PATRICIA Study Group. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. // *Lancet*. 2009. Vol. 374. P. 301–14.
33. Tabrizi SN, Brotherton JM, Kaldor JM et al. Assessment of herd immunity and cross-protection after a human papillomavirus vaccination programme in Australia: a repeat cross-sectional study. // *Lancet Infect Dis*. 2014. Vol. 10. P. 958–966.
34. Patel C, Brotherton J, Pillsbury A et al. The impact of 10 years of human papillomavirus (HPV) vaccination in Australia: what additional disease burden will a nonavalent vaccine prevent? // *Euro Surveill*. 2018. Vol. 23, N 41.
35. Steben M, Thompson MT, Rodier C et al. A Review of the Impact and Effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: 10 Years of Clinical Experience in Canada. // *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2018. Vol. 40. P. 1635–1645.
36. Kang WD, Choi HS, Kim SM. Is vaccination with quadrivalent HPV vaccine after loop electrosurgical excision procedure effective in preventing recurrence in patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2–3)? // *Gynecologic Oncology*. 2013. Vol. 130. P. 264–268.
37. Ghelardi A, Ghelardi F, Martella F et al. SPERANZA project: HPV vaccination after treatment for CIN2+. // *Gynecologic Oncology*. 2018. Vol. 151, N 2. P. 229–234.
38. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM et al. Quadrivalent Vaccine against Human Papillomavirus to Prevent Anogenital Diseases. // *N. Engl. J. Med*. 2007. Vol. 356, N 19. P. 1928–1943.
39. Bentley J. Colposcopic Management of Abnormal Cervical Cytology and Histology. // *J. Obstet. Gynaecol. Can*. 2012. Vol. 34, N 12. P. 1188–1202.
40. World Health Organization. Human papillomavirus (HPV) and cervical cancer. Доступно на: [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-\(hvp\)-and-cervical-cancer](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-(hvp)-and-cervical-cancer) Ссылка активна на 06 мая 2019.

41. Kitchener HC, Almonte M, Wheeler P et al. ARTISTIC Trial Study Group (2006). HPV testing in routine cervical screening: cross sectional data from the ARTISTIC trial. // *British Journal of Cancer*. 2006. Vol. 95. P. 56–61.

## References

- Bruni L, Barrionuevo-Rosas L, Albero G, et al. ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). *Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report 15 December 2016*.
- Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2016 godu (zabolevaemost' i smertnost'). Kaprin AD, Starinskij VV, Petrova GV ed. M.: MNIOL im. P.A. Gercena – filial FGU «NMICR» Minzdrava Rossii; 2018. 250 p. (In Russ.)
- Kaprin AD, Novikova EG, Trushina OI, Grecova OP. Skринing raka shejki matki – nereshenyye problemy. *Nauchno-prakticheskij zhurnal «Issledovaniya i praktika v medicine»*. 2015; 2 (1):36–40 (In Russ.)
- American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin number 109, December 2009: Cervical cytology screening. *Obstet Gynecol*. 2009; 114: 409–1420
- Comprehensive cervical cancer control: a guide to essential practice – 2nd ed. WHO; 2014.
- Franco EL, Harper DM. Vaccination against human papillomavirus infection: a new paradigm in cervical cancer control. *Vaccine* 2005; 23: 2388–2394.
- Zur Hausen H. Papillomaviruses causing cancer: Evasion from host cell control in early events in carcinogenesis. *J Natl Cancer Ins*. 2000; 92: 690–698.
- Moscicki AB. HPV infections in adolescents. *Disease Markers*. 2007; 73: 229–34.
- Kjaer SK, van den Brule AJ, Paull G, et al. Type specific persistence of high risk human papillomavirus (HPV) as indicator of grade cervical squamous intraepithelial lesions in young women: population based prospective follow up study. *British Medical Journal*. 2002; 325:572.
- Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol*. 2002; 55: 244–265.
- Syrjanen K, Syrjanen S. *Papillomavirus Infections in Human Pathology*. New York; 2000.
- Prilepskaya VN. Vakcinaciya protiv VPCH-associrovannyh zaboлеvanij i raka shejki matki. *Medicinskij sovet*. 2016; 12: 120–5. (In Russ.)
- Castellsagué X, de Sanjosé S, Aguado T et al. HPV and cervical cancer in the world. *Vaccine*. 2007; 25 (3): 27–219.
- Bosch FX, Cuzick J, Schiller J, et al. HPV vaccines and screening in the prevention of cervical cancer. *Vaccine*. 2006; 24 (3): S1–S264.
- Smith J, Lindsay L, Hoots B, et al. Human papilloma virus distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a meta-analysis update. *International Journal of Cancer*. 2007; 121: 621–32.
- Castellsagué X, Diaz M, de Sanjosé S et al. Worldwide human papillomavirus etiology of cervical adenocarcinoma and its cofactors: implications for screening and prevention. *Journal of National Cancer Institute*. 2006; 98: 303–15.
- Stanley M, Lowy DR, Frazer I. *Vaccine*. 2006; 24 (3): S106–S112.
- Suzich JA, Ghim SJ, Palmer-Hill FJ et al. Systemic immunization with papilloma virus L1 protein completely prevents the development of viral mucosal papillomas. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1995; 92 (25): 11553–11557.
- Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM et al. A controlled trial of a human papilloma virus type 16 vaccine. *New England Journal of Medicine*. 2002; 347: 1645–51.
- Arbyn M, Simoons-Swift C, Martin-Hirsch P. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018, Issue 5. Art № CD009069 doi: 10.1002/14651858. CD009069.pub3
- Vakcinoprofilaktika zaboлеvanij, vyzvannyh virusom papillomy cheloveka: feder. klinich. rekomendacii. MZ RF, Soyuz pediatrov Rossii. M.: *Pediatr*; 2017. 40 p.
- Monitoring the coverage and impact of human papillomavirus vaccine – report of WHO meeting; 2010.
- Gallagher KE, LaMontagne DS, Watson-Jones D. Status of HPV vaccine introduction and barriers to country uptake. *Vaccine*. 2018; 36:4761–4767.
- Luostarinen T, Apter D, Dillner J, et al. Vaccination protects against invasive HPV-associated cancers. *Int J Cancer*. 2018; 142 (10): 2186–2187.
- Namazova-Baranova LS, Chemakina DS, Vishneva EA et al. Obzor vakcinacii protiv papillomavirusnoj infekcii v mire. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2018; 15(1):80–85 (In Russ.)
- Garland SM, Kjaer SK, Muñoz N et al. Impact and Effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: A Systematic Review of 10 Years of Real-world Experience. *CID*. 2016; 63: 519–27.
- Baldur-Felskov B, Dehlendorff C, Junge J et al. Incidence of cervical lesions in Danish women before and after implementation of a national HPV vaccination program. *Cancer Causes Control*. 2014; 25: 915–922.
- Kjaer SK, Nygard M, Dillner J et al. A 12-Year Follow-up on the Long-Term Effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in 4 Nordic Countries. *Clin Infect Dis*. 2017; 66: 339–345. doi: 10.1093/cid/cix797
- Markowitz LE, Hariri S, Lin C et al. Reduction in human papillomavirus (HPV) prevalence among young women following HPV vaccine introduction in the United States, *National Health and Nutrition Examination Surveys, 2003–2010*. *J Infect Dis*. 2013; 208: 385–393. doi: 10.1093/infdis/jit192
- Hariri S, Bennett NM, Niccolai LM et al. Reduction in HPV 16/18-associated high grade cervical lesions following HPV vaccine introduction in the United States – 2008–2012. *Vaccine*. 2015; 33: 1608–1613. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.01.084
- Guo F, Coite LE, Berenson AB. Cervical Cancer Incidence in Young U.S. Females After Human Papillomavirus Vaccine Introduction. *Am J Prev Med*. 2018; 55 (2): 197–204.
- Paavonen J, Naud P, Salmeron J et al. HPV PATRICIA Study Group. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet*. 2009; 374: 301–14.
- Tabrizi SN, Brotherton JM, Kaldor JM et al. Assessment of herd immunity and cross-protection after a human papillomavirus vaccination programme in Australia: a repeat cross-sectional study. *Lancet Infect Dis*. 2014; 10: 958–966. doi: 10.1016/S1473-3099(14)70841-2
- Patel C, Brotherton J, Pillsbury A et al. The impact of 10 years of human papillomavirus (HPV) vaccination in Australia: what additional disease burden will a nonavalent vaccine prevent? *Euro Surveill*. 2018; 23 (41).
- Steban M, Thompson MT, Rodier C et al. A Review of the Impact and Effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: 10 Years of Clinical Experience in Canada. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2018; 40 (12): 1635–1645. doi: 10.1016/j.jogc.2018.05.024
- Kang WD, Choi HS, Kim SM. Is vaccination with quadrivalent HPV vaccine after loop electrosurgical excision procedure effective in preventing recurrence in patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2–3)? *Gynecologic Oncology*. 2013; 130: 264–268.
- Ghelardi A, Ghelardi F, Martella F et al. SPERANZA project: HPV vaccination after treatment for CIN2+. *Gynecologic Oncology*. 2018; 151 (2): 229–234. doi: 10.1016/j.ygyno.2018.08.033
- Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM et al. Quadrivalent Vaccine against Human Papillomavirus to Prevent Anogenital Diseases. *N Engl J Med*. 2007; 356 (19): 1928–1943. doi: 10.1056/NEJMoa061760
- Bentley J. Colposcopic Management of Abnormal Cervical Cytology and Histology. *J Obstet Gynaecol Can*. 2012; 34 (12): 1188–1202.
- World Health Organization. Human papillomavirus (HPV) and cervical cancer. Available at: [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-\(hpv\)-and-cervical-cancer](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-(hpv)-and-cervical-cancer) Accessed: 5 May 2019.
- Kitchener HC, Almonte M, Wheeler P et al. ARTISTIC Trial Study Group (2006). HPV testing in routine cervical screening: cross sectional data from the ARTISTIC trial. *British Journal of Cancer*. 2006; 95: 56–61.

## Об авторах

- Нина Викторовна Зароченцева** – д. м. н., ведущий научный сотрудник Московского областного НИИ акушерства и гинекологии, 101000, г. Москва, ул. Покровка, 22А, стр.12. ninazar@mail.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8922-3950>.
- Ольга Ивановна Трушина** – д. м. н., старший научный сотрудник гинекологического отделения отдела опухолей репродуктивных и мочевыводящих органов Московского научно-исследовательского онкологического института имени П. А. Герцена, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд д.3. +7 (495) 945-88-19, o.trushina@list.ru.
- Елена Григорьевна Новикова** – д. м. н., профессор, руководитель гинекологического отделения отдела опухолей репродуктивных и мочевыводящих органов Московского научно-исследовательского онкологического института имени П. А. Герцена. 125284, г. Москва, 2-й Боткинский проезд д.3. +7 (495) 945-88-20. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2768-5698>.
- Игорь Иванович Баранов** – д. м. н., профессор, заведующий отделом научно-образовательных программ департамента организации научной деятельности Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова.
- Платон Дмитриевич Лопухов** – к. м. н., ассистент кафедры эпидемиологии и доказательной медицины Сеченовского Университета, 119991, Москва, ул. Большая Пироговская, д.2, стр. 4 +7 (916) 103-15-34, PL2211@yandex.ru.
- Ольга Валерьевна Ровинская** – врач акушер-гинеколог Глородской клинической больницы 129301, Москва, ул. Касаткина, д. 7. gkb40@zdrav.mos.ru.

Поступила: 05.08.2019. Принята к печати: 09.10.2019.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

## About the Authors

- Nina V. Zaročentseva** – Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher of Moscow Regional Research and Clinical Institute, st. Pokrovka, 22A/12, Moscow, 101000, Russia. ninazar@mail.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8922-3950>.
- Olga I. Trushina** – Dr. Sci. (Med.), senior fellow in Division of gynecologic tumors reproductive and urinary organs of P. Herzen Moscow Oncology Research Institute, 125284 Moscow, 2nd Botkinsky passage 3. +7 (495)945-88-19, o.trushina@list.ru.
- Elena G. Novikova** – Dr. Sci. (Med.), professor, head of Division of Gynecologic tumors Reproductive And Urinary Organs of P. Herzen Moscow Oncology Research Institute, 125284 Moscow, 2nd Botkinsky passage 3. +7 (495) 945-88-20. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2768-5698>
- Igor I. Baranov** – Dr. Sci. (Med.), professor, Head of the Department of Scientific and Educational Programs of the Department of Organization of Scientific Activity of National Medical Research Center Obsterics, Gynecology and Perinatology the name of Academician V. I. Kulakov.
- Platon D. Lopukhov** – Cand. Sci. (Med.), assistant of Department of Epidemiology and Evidence-Based Medicine of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 2-4 Bolshaya Pirogovskaya str., Moscow, 119991, Russia. +7(916)103-15-34, PL2211@yandex.ru.
- Olga V. Rovinskaya** – obstetrician-gynecologist of City Clinical Hospital No. 40.

Received: 05.08.2019. Accepted: 09.10.2019.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.



**Доктор медицинских наук, профессор,  
заведующая кафедрой эпидемиологии  
ФГБОУ ВО «КемГМУ» Минздрава России,  
главный областной специалист-эпидемиолог  
Елена Борисовна БРУСИНА  
отметила в ноябре юбилей!**

**Глубокоуважаемая Елена Борисовна!  
Здоровья, новых научных достижений, надежных единомышленников желают Вам  
многочисленные друзья и коллеги!**

Елена Борисовна Брусина с отличием окончила в 1983 г. Кемеровский государственный медицинский институт по специальности «гигиена, санитария, эпидемиология». В 1987 г. успешно защитила кандидатскую диссертацию на тему: «Системный подход в эпидемиологии и профилактике госпитальных гнойно-септических инфекций в хирургии». Полученные Еленой Борисовной данные в ходе изучения эпидемического процесса госпитальных гнойно-септических инфекций в хирургии нашли своё продолжение в докторской диссертации на тему: «Теоретические, методические и организационные основы эпидемиологического надзора за госпитальными гнойно-септическими инфекциями в хирургии (эпидемиологические, клинические и микробиологические исследования)», успешно защищенной в 1996 г.

В 1997 г. Елена Борисовна получила звание профессора. С 2001 г. и по настоящее время является главным областным специалистом-эпидемиологом. С 2002 г. и по настоящее время Елена Борисовна успешно заведует кафедрой эпидемиологии Кемеровского государственного медицинского университета.

Профессор Брусина внесла большой вклад в создание концепции обеспечения эпидемиологической безопасности медицинских технологий и Национальной концепции профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП).

Елена Борисовна принимает участие в разработке теоретических, методических и организационных основ эпидемиологического надзора за ИСМП.

В сферу научных интересов профессора Брусиной входит изучение молекулярных, организменных и популяционных закономерностей формирования госпитального клона возбудителей; разработка научно обоснованных моделей обеспечения эпидемиологической безопасности медицинских технологий; раскрытие механизмов развития эпидемического процесса; совершенствование системы надзора и контроля за актуальными инфекциями. Определенное место в научно-практических изысканиях Елены Борисовны занимают бактериофаги, в частности, их использование для дезинфекции.

При активном участии Е. Б. Брусиной подготовлена имеющая важную медицинскую и социальную значимость серия федеральных клинических рекомендаций, посвященных: стратегии и тактике применения антимикробных средств в лечебных учреждениях России (2012 г.); обеспечению эпидемиологической безопасности в родовом зале (2013 г.); принципам использования бактериофагов для борьбы с инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи (2014 г.); мониторингу инфекций, вызванных метициллинрезистентными штаммами золотистого стафилококка (2014 г.); обеспечению эпидемиологической безопасности при технологиях ухода за новорожденным в условиях совместного пребывания матери и ребенка (2015 г.); гнойно-воспалительным заболеваниям и сепсису (2015 г.); обеспечению эпидемиологической безопасности медицинских технологий в отделениях реанимации и патологии новорожденных и недоношенных детей (2015 г.); обеспечению эпидемиологической безопасности при оказании помощи пациентам с сахарным диабетом (2016 г.); профилактике инфекций области хирургического вмешательства (2018 г.).

Е. Б. Брусина автор более чем 500 публикаций, в том числе пяти монографий. Большое внимание она уделяет подготовке научных кадров. Под ее руководством подготовлены и защищены 19 кандидатских и докторских диссертаций.

Профессор Брусина имеет дополнительную профессиональную квалификацию по специальностям «Педагог высшей школы» и «Переводчик в сфере профессиональных коммуникаций (английский язык)».

Елена Борисовна – главный редактор журнала «Фундаментальная и клиническая медицина», научный редактор журнала «Эпидемиология и Вакцинопрофилактика», член редколлегии журналов «Профилактическая медицина», «Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы», «GMSHygiene&InfectionControl» (Германия), член проблемных комиссий «Внутрибольничные инфекции» и «Дезинфектология», диссертационного совета Д 208.065.03 (г. Омск) по специальности 14.02.02 – эпидемиология, заместителем Председателя профильной комиссии по эпидемиологии Минздрава России. С 2015 г. Е. Б. Брусина главный эпидемиолог МЗ РФ в Сибирском Федеральном округе.

Профессор Е. Б. Брусина – почетный член Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов, член правления Национальной ассоциации специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (НАСКИ).

Елена Борисовна – лауреат премии Губернатора Кемеровской области «Прорыв в будущее», награждена ведомственным нагрудным знаком «Отличник здравоохранения», медалями Кемеровской области: «За служение Кузбассу», «За достойное воспитание детей», «За веру и добро», «65 лет Кемеровской области».

Елена Борисовна, авторитетный ученый, обладающий большим научным потенциалом, талантом преподавателя, удивительной трудоспособностью Елена Борисовна – чуткий руководитель и красивая, очаровательная, обаятельная женщина.

**Редакция журнала присоединяется к многочисленным поздравлениям с юбилеем и желает Елене Борисовне крепкого здоровья, воплощения замыслов и неиссякаемой энергии!**



# Эпидемиология Вакцинопрофилактика

- ООО «Нумиком» доводит до сведения подписчиков, что для своевременного получения вами журнала «Эпидемиология и Вакцинопрофилактика» в 2020 году необходимо оплатить квитанцию, приведенную ниже, и прислать в редакцию по электронной почте (epidemvac@yandex.ru) скан оплаченной квитанции, ФИО (полностью) и полный почтовый адрес получателя.
- Если подписчик – юридическое лицо, необходимо сообщить в редакцию по электронной почте полные реквизиты для выставления счета по безналичной оплате подписки на журнал на 2020 год. После оплаты счета прислать по электронной почте скан документа, подтверждающего оплату.

**Доставка журналов включена в стоимость подписки.**

**Стоимость подписки на 2020 год через редакцию с учетом почтовых расходов и НДС: одного экземпляра – 550 рублей, на полугодие – 1650 рублей, на год – 3300 рублей.**

Извещение	ООО «Нумиком» (наименование получателя платежа) 7702402120 (ИНН получателя платежа) № 40702 810 1026 8000 1869 (номер счета получателя платежа) в АО "АЛЬФА-БАНК" кор. счет 30101 810 2000 0000 0593 (наименование банка и банковские реквизиты) БИК 044525593 оплата годовой подписки на журнал «Эпидемиология и вакцинопрофилактика» (6 номеров) (наименование платежа) Дата: _____ Сумма: _____ руб. ____ коп. (прописью) Плательщик (подпись) _____
	Кассир
Квитанция	ООО «Нумиком» (наименование получателя платежа) 7702402120 (ИНН получателя платежа) № 40702 810 1026 8000 1869 (номер счета получателя платежа) в АО "АЛЬФА-БАНК" кор. счет 30101 810 2000 0000 0593 (наименование банка и банковские реквизиты) БИК 044525593 оплата годовой подписки на журнал «Эпидемиология и вакцинопрофилактика» (6 номеров) (наименование платежа) Дата: _____ Сумма: _____ руб. ____ коп. (прописью) Плательщик (подпись) _____



**Информация о плательщике:**

\_\_\_\_\_  
(ФИО, адрес доставки)

\_\_\_\_\_  
(ИНН налогоплательщика)

№ \_\_\_\_\_  
(номер лицевого счета (код) плательщика)

**Информация о плательщике:**

\_\_\_\_\_  
(ФИО, адрес доставки)

\_\_\_\_\_  
(ИНН налогоплательщика)

№ \_\_\_\_\_  
(номер лицевого счета (код) плательщика)