

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

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

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

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

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

EPIDEMIOLOGY & VACCINAL PREVENTION

Scientific and Practical Journal

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

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

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

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

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

Журнал входит в перечень изданий, которые рекомендованы ВАК для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук. С требованиями к статьям авторы могут ознакомиться на сайте: www.epidemiavac.ru. Полная версия журнала в электронном виде доступна на сайтах журнала и Российской электронной библиотеки (www.elibrary.ru). DOI: 10.31631/2073-3046

Journal is included in the List of the leading peer-reviewed scientific journals and publications, in which major scientific results of the thesis for the degree of Doctor of Science or Candidate of Science should be published. Recommendations for authors can find out on the website: www.epidemiavac.ru/jour Journal is included in the international database Ulrich's Periodicals Directory, and in EBSCO.

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



В НОМЕРЕ

Проблемная статья

Сравнительная оценка предотвращаемого социально-экономического ущерба при различных подходах к профилактике вакциноуправляемых инфекций в рамках Национального календаря профилактических прививок

Н. И. Брико, Л. Д. Попович, А. Я. Миндлина,
О. И. Волкова, Е. О. Курилович 4

Оригинальные статьи

Эпидемиологический надзор за хроническими инфекциями легких, вызванными бактериями *Burkholderia cepacia complex*, бактериями рода *Achromobacter*, *Pseudomonas aeruginosa* и метициллинрезистентным *Staphylococcus aureus*, у больных муковисцидозом

Л. Р. Аветисян, И. А. Шагинян, М. Ю. Чернуха,
Е. М. Бурмистров, О. С. Медведева, Е. В. Русакова,
Е. А. Сиянова, Е. И. Кондратьева,
А. Г. Чучалин, А. Л. Гинцбург 14

Вирус гонконгского гриппа: штрихи к портрету 50 лет спустя и будущая пандемия гриппа

Е. П. Харченко 24

Серотипнезависимая протективная активность экспериментальных белоксодержащих препаратов *Streptococcus pneumoniae*, полученных из свежeweделенных и музейных штаммов

О. М. Кукина, И. М. Грубер, Н. К. Ахматова,
Е. А. Курбатова, О. В. Жигунова, Н. Е. Ястребова,
И. С. Королёва, Г. В. Белошицкий 35

Популяционный иммунитет к кори в Республике Беларусь в условиях многолетней вакцинации

Е. О. Самойлович, Г. В. Семейко, М. А. Ермолович,
И. Н. Глинская, В. С. Высоцкая 43

Состояние влагиаличного биоценоза как фактор риска возникновения различных вариантов преждевременных родов

А. В. Сергеева, Н. Ю. Каткова, О. И. Бодрикова,
О. В. Ковалишена, И. М. Безрукова, К. Б. Покусаева 51

Эффективность стратегии ЮНЭЙДС «90-90-90»

в популяциях с различным приростом численности населения

Д. А. Нешумаев, Е. Н. Сухарев, В. Л. Стасенко 58

Эпидемиологическое пилотное изучение сенсibiliзирующего действия к гусениц рода *Thaumetopoea* на организм работников лесного хозяйства Болгарии

Я. И. Кандова, Г. С. Николов, Б. Н. Петрунов 71

Практические аспекты эпидемиологии и вакцинопрофилактики

Оценка связи между уровнем гуморального иммунитета, особенностями вакцинального периода и демографическими характеристиками у лиц, впервые иммунизированных против натуральной оспы

О. С. Ермилова. И. Гинько В. А. Белявская 77

Определение подходов к эпидемиологическому надзору за внутриамниотической инфекцией плода

М. Д. Злоказов, А. В. Любимова, Л. А. Иванова,
И. С. Базаева, Т. В. Осьмирко, А. Г. Комиссаров 83

Групповая заболеваемость гнойно-септическими инфекциями клебсиеллезной этиологии пациентов кардиохирургического стационара

В. И. Сергеевнин, Л. Г. Кудрявцева, О. Г. Пегушина,
Э. О. Волкова, Н. И. Решетникова 90

Юбилей

Сакен Амиев 99

Ольга Васильевна Ковалишена 100

Информационные материалы

Новая шестивалентная вакцина для профилактики дифтерии, столбняка, коклюша, полиомиелита, *Haemophilus influenzae* типа b и гепатита В (DTaP-IPV-Hib-HePb) 13

Передовые методы профилактики инфекций и инфекционного контроля с особым вниманием к COVID-19: страны делятся опытом 76

Отчет о совместной технической миссии ВОЗ и Китайской Народной Республики по проблеме новой коронавирусной инфекции COVID-2019 (Выдержки) 98

Информация для авторов:

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

Журнал зарегистрирован Роскомнадзором РФ: Свидетельство о регистрации ПИ № ФС 77-68159 от 21 декабря 2016.
© Учредитель Некоммерческое партнерство «Национальная ассоциация по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи»: <http://nasci.ru>. © Издатель ООО «Нумиком»: Верхняя Красносельская 10-1-57, 107140 Москва, Россия. Редакция журнала «Эпидемиология и Вакцинопрофилактика»: редактор – А. М. Саардак. Макет и верстка – О. Крайнова. Корректор – А. И. Иванова.
Тираж: 2500 экз. Верхняя Красносельская 10-1-57, 107140 Москва, Россия. Тел.: +7 926 480 73 84. E-mail: epidemvac@yandex.ru. Сайты: www.epidemvac.ru, www.epidemvac.ru/en
Отпечатано в ООО «Тверская фабрика печати»: Беляковский пер., 46, Тверь, Россия. Подписной индекс журнала 20140 в каталоге Роспечати. Цена свободная.



CONTENTS

Problem-Solving Article

Comparative Assessment of Preventable Socioeconomic Damage in Different Approaches to the Prevention of Vaccine-Controlled Infections in the Framework of the National Vaccination Schedule
 NI Briko, LD Popovich, AY Mindlina,
 OI Volkova, EO Kurilovich 4

Original Articles

Directions of Epidemiological Surveillance of Chronic Lung Infections Caused by *Burkholderia cepacia* Complex, *Achromobacter* spp., *Pseudomonas aeruginosa* and Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in Patients with Cystic Fibrosis
 LR Avetisyan, IA Shaginyan, MY Chernukha,
 EM Burmistrov, OS Medvedeva, EV Rusakova,
 EA Siyanova, EI Kondrateva, AG Chuchlin,
 AL Ginzburg 14

The Hong Kong Influenza Virus: Treats to the Portrait after 50 Years and the Future Influenza Pandemic
 EP Kharchenko 24

Experimental Protein-Containing Preparations *Streptococcus pneumoniae*, Obtained from Fresh Isolated Strains and Museum
 OM Kukina, IM Gruber, NK Akhmatova, EA Kurbatova,
 OV Zhigunova, NE Yastrebova, IS Koroleva,
 GV Beloshitsky 35

Population Immunity to Measles in the Republic of Belarus Following Long-Standing Vaccination
 EO Samoilovich, GV Semeiko, MA Yermalovich,
 IN Glinskaya, VS Vysotskaya 43

Clinical and Microbiological Characteristics of the State of Vaginal Biocenosis among Patients with Preterm Labor
 AV Sergeeva, NYu Katkova, OI Bodrikova,
 OV Kovalishena, IM Bezrukova, KB Pokusaeva 51

The Effectiveness of the UNAIDS Strategy «90-90-90» in Populations with Different Population Growth
 DA Neshumae, EN Sukharev, VL Stasenko 58

Epidemiological Pilot Study of the Sensitization to Caterpillars of the Genus *Thaumetopoea* in Forestry Workers in Bulgaria
 YI Kandova, GS Nikolov, BN Petrunov 71

Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

Correlations between Humoral Immunity, Vaccination Period and Demographic Characteristics of First Immunized Smallpox Vaccine Recipients
 OS Ermilova, ZI Ghinko, VA Belyavskaya 77

Determination of Approaches to the Epidemiological Surveillance of Intraamniotic Infection of the Fetus
 MD Zlokazov, AV Lyubimova, LA Ivanova,
 IS Bazaeva, TV Os'mirko, AG Komissarov 83

Group Incidence by Purulent-Septic Infections of Clebsiellous Etiology in Cardiosurgical Patients
 VI Sergevnin, LG Kudryavtseva, OG Pegyshina,
 EO Volkova, NI Reshetnikova 90

Information

Licensure of a Diphtheria and Tetanus Toxoids and Acellular Pertussis, Inactivated Poliovirus, Haemophilus influenzae Type b Conjugate, and Hepatitis B Vaccine, and Guidance for Use in Infants 13

Best Practices for Infection Prevention and Control, with a Spotlight on COVID-19: Countries Share Experiences 76

Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease COVID-2019 98

Information for Authors:

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

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

Сравнительная оценка предотвращаемого социально-экономического ущерба при различных подходах к профилактике вакциноуправляемых инфекций в рамках Национального календаря профилактических прививок

Н. И. Брико¹, Л. Д. Попович², А. Я. Миндлина¹, О. И. Волкова*², Е. О. Курилович²

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

² Институт экономики здравоохранения Научно-исследовательского университета Высшей школы экономики, Москва

Резюме

Актуальность. Стратегия развития вакцинопрофилактики в Российской Федерации в числе прочих направлений предполагает совершенствование Национального календаря профилактических прививок и обеспечение его гибкости с учётом складывающейся эпидемической ситуации и появления новых вакцин. **Цель:** Оценить социально-экономический ущерб от пяти вакциноуправляемых инфекций при различных сценариях вакцинопрофилактики. **Материалы и методы:** Была построена имитационная ретроспективная модель с временным горизонтом 3 года (2016–2018 гг.), предполагающая оценку изменений в потерянных/сохранённых годах жизни с поправкой на нетрудоспособность, в т. ч. в монетарном выражении, в контексте дифференцированных исходов заболеваний и затрат на вакцины при разных сценариях охвата вакцинацией и алгоритма вакцинопрофилактики. **Результаты и обсуждение.** Так, исследование показало, что в случае сохранения сложившегося алгоритма и охвата вакцинацией возрастной когорты детей до 2 лет ежегодные потери лет жизни с поправкой на нетрудоспособность будут оставаться на высоком уровне. Напротив, расширение охвата прививками пятикомпонентной вакциной до 60% детей возрастной группы от 3 до 18 месяцев снизит потери до 20 215 лет, сохранив 10 263 лет жизни (на 33,7% больше в сравнении с текущим алгоритмом) и еще в большей степени – при охвате близком к 100%, что может обеспечить 28 344 сохранённых лет жизни (на 93% больше в сравнении с текущим алгоритмом). Чем шире применяется комбинированная пятивалентная вакцина, тем меньше средние затраты на сохранение каждого дополнительного года жизни. **Выводы.** Расширение охвата пятикомпонентной комбинированной вакциной обеспечивает наибольшие дополнительные выгоды за счет более быстрого прироста числа сохранённых лет жизни (выгод) в сравнении с приростом затрат (стоимости вакцин).

Ключевые слова: вакциноуправляемые инфекции, пятикомпонентная комбинированная вакцина, социально-экономический ущерб, Национальный календарь профилактических прививок

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Брико Н. И., Попович Л. Д., Миндлина А. Я. и др. Сравнительная оценка предотвращаемого социально-экономического ущерба при различных подходах к профилактике вакциноуправляемых инфекций в рамках Национального календаря профилактических прививок. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2020; 19 (1): 4–13. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-1-4-13>.

Comparative Assessment of Preventable Socioeconomic Damage in Different Approaches to the Prevention of Vaccine-Controlled Infections in the Framework of the National Vaccination Schedule

NI Briko¹, LD Popovich², AY Mindlina¹, OI Volkova*², EO Kurilovich²

¹ Sechenov University, Moscow, Russian Federation

² Institute for Health Economics of Higher School of Economics, Moscow

Abstract

Relevance. The strategy for the development of vaccine prevention in the Russian Federation among other areas involves improving the National schedule of preventive vaccinations and ensuring its flexibility, taking into account the current epidemic situation and the emergence of new vaccines. **Goal:** to Assess the socio-economic damage from five vaccine-controlled infections in different vaccine prevention scenarios. **Materials and methods:** a simulated retrospective model was constructed with a time horizon of 3 years (2016–2018), which assumes an assessment of changes in lost / saved years of life including in monetary terms in the context of differentiated disease outcomes

* Для переписки: Волкова Ольга Игоревна, эксперт Института экономики здравоохранения НИУ ВШЭ, ovolkova08@mail.ru, +79035254523. ©Брико Н. И. и др.

** For correspondence: Volkova Olga, expert, Institute of Health Economics, National Research University Higher School of Economics, ovolkova08@mail.ru, +79035254523. ©Briko NI et al.

and vaccine costs under different scenarios of vaccination coverage and the vaccine prevention algorithm. **Results:** if the established algorithm is maintained and the age cohort of children under 2 years of age is covered by vaccination, the annual loss of years of life will remain at a high level. Extending the five-component vaccine coverage to 60% of children in the 3-to 18-month age group will reduce losses to 20,215 years, saving 10,263 years of life (33.7% more than the current algorithm), and even more if coverage is close to 100%: annual losses will decrease to 2,134 years, which can provide 28,344 saved years of life (93% more than the current algorithm). The study showed that the more widely the combined pentavalent vaccine is used, the lower the average cost of saving each additional year of life. **Conclusions.** Expanding the coverage of a combination vaccine provides the greatest additional benefits due to a faster increase in the number of saved years of life (benefits) compared to the increase in costs (cost of vaccines).

Key words: vaccine-controlled infections, pentavalent vaccine, combination vaccines, socioeconomic damage, national vaccination schedule
No conflict of interest to declare.

For citation: Briko NI, Popovich LD, Mindlin AY et al. Comparative assessment of preventable socioeconomic damage in different approaches to the prevention of vaccine-controlled infections in the framework of the National vaccination schedule. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2020; 19 (1): 4–13 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-1-4-13>.

Введение

Стратегия развития вакцинопрофилактики в Российской Федерации в числе прочих направлений предполагает совершенствование Национального календаря профилактических прививок, обеспечение его гибкости с учётом складывающейся эпидемической ситуации и появлением новых вакцин [1]. Мировая тенденция специфической профилактики последних десятилетий предполагает масштабное применение современных комбинированных вакцин [2–3]. Внедрение в рутинную педиатрическую практику комбинированных вакцин позволяет решать общеизвестную проблему повышенной инъекционной нагрузки при вакцинации детей первых двух лет жизни и преодолевать несвоевременность/неполноту охвата иммунизацией.

Как известно, нарушение схемы вакцинации или отказ от нее увеличивают опасность роста заболеваемости и снижения популяционного иммунитета, повышая риск ухудшения эпидемической ситуации. Так, вспышки кори в странах Европы, таких как Албания, Чехия, Греция и Соединенное Королевство в 2018 году привели к тому, что эти государства утратили статус элиминировавших корь [4].

Другие примеры, такие как вспышки коклюша в Украине (2017–2019 гг.) [5], дифтерии – в России (в начале 90-х годов) [6] свидетельствуют о том, что при снижении охвата вакцинацией происходит быстрая потеря позиций, которые достигались в течение десятилетий борьбы с инфекционными заболеваниями. Наряду с тем, что ликвидация вспышечной заболеваемости дорого обходится бюджету страны, каждый случай инфекционного заболевания имеет негативные эпидемиологические последствия, проявляющиеся снижением популяционного иммунитета, увеличением заболеваемости и смертности, ростом антибиотикорезистентности, стимулированием развития ряда соматических заболеваний, приводящих к преждевременной потере трудоспособности, что в совокупности предполагает широкий спектр экономических потерь для общества.

Ключевые преимущества комбинированных вакцин, трактуемых исследователями в контексте

трех категорий ценности (общественной, инновационной, экономической) [7], общеизвестны [8,9]. Однако широкое внедрение таких вакцин требует дополнительных финансовых вложений, что может представлять трудности для здравоохранения с учетом постоянно увеличивающейся нагрузки на бюджет. К тому же число ежегодно вакцинируемых детей достаточно велико, а индивидуальные преимущества и косвенные выгоды для общества могут стать очевидными лишь через много лет. Поэтому для принятия решения о расширении/изменении программ вакцинации распорядители бюджета должны иметь точное представление, с одной стороны, о социально-экономических потерях в случае сохранения *status quo* и, с другой – о потенциальных общественных, экономических или финансовых последствиях применения этого типа вакцин, прямых выгодах для общественного здоровья и, наконец, необходимых для их закупки ресурсах.

В связи с этим, в преддверии ожидаемых изменений Национального календаря профилактических прививок (НКПП) [10] представляется необходимым дополнить многочисленные рекомендации эпидемиологов и клиницистов, касающиеся внедрения в педиатрическую практику комбинированных вакцин, оценкой потенциальных социально-экономических выгод с использованием современных эконометрических подходов.

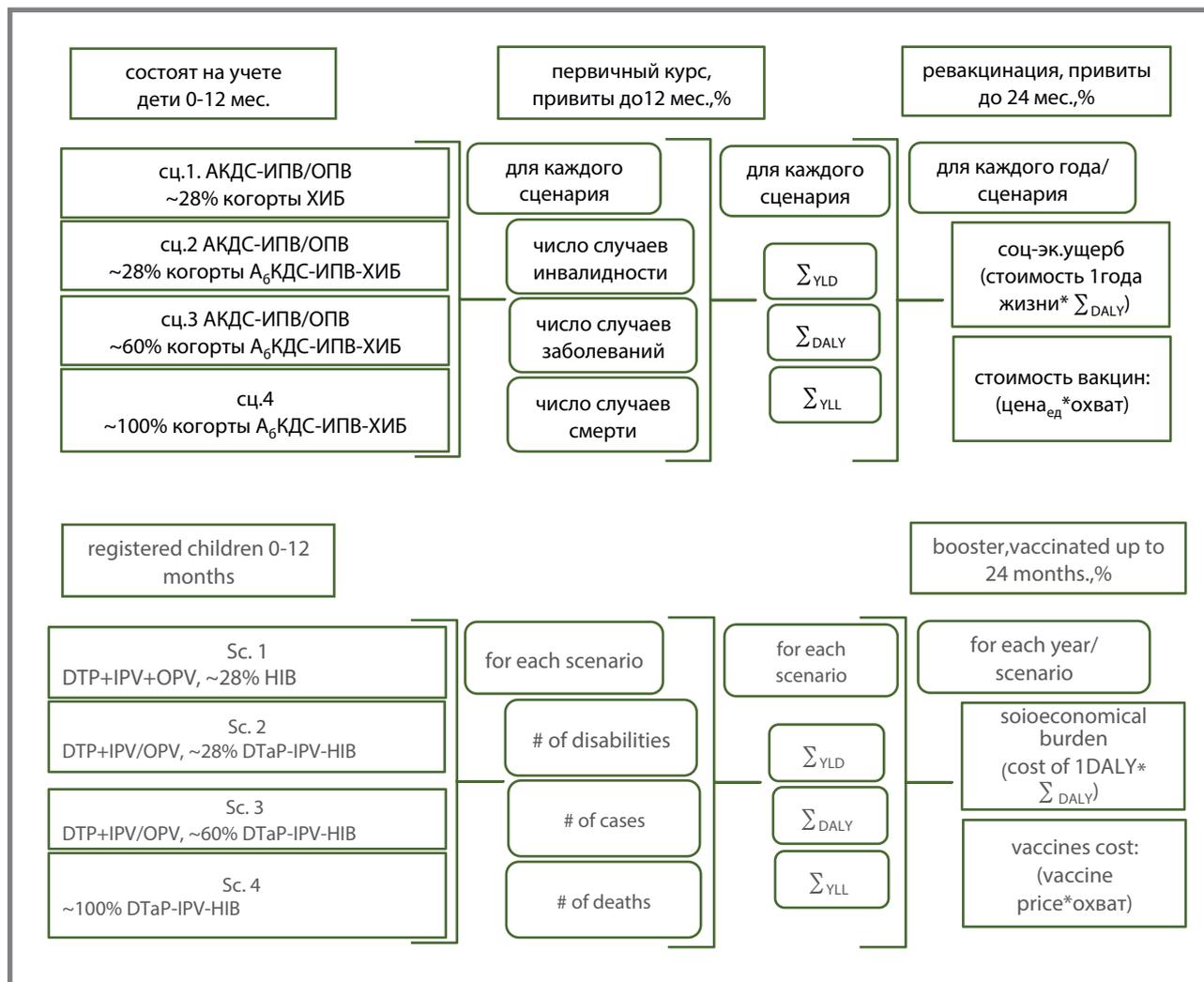
Цель исследования – оценить социально-экономический ущерб от пяти вакциноуправляемых инфекций (коклюш, дифтерия, столбняк, полиомиелит, заболевания, вызванные инвазивными формами ХИБ-инфекции) при сложившемся и расширенном алгоритмах вакцинопрофилактики.

Материалы и методы

Для решения задач исследования на базе программы Microsoft Excel была построена имитационная ретроспективная модель с временным горизонтом три года (2016–2018 гг.)¹, предполагающая оценку изменений в потерянных/

¹ 2018 г. как конечная временная точка расчетов был выбран по причине последних доступных для анализа статистических и финансовых показателей.

Рисунок 1. Блок-схема расчетной модели
Figure 1. Model scheme



сохраненных годах жизни, в т.ч. в монетарном выражении, в контексте дифференцированных исходов заболеваний и затрат на вакцины при разных сценариях вакцинопрофилактики (рис. 1). Под сценарием подразумевали конкретную схему вакцинации с соответствующим охватом детей от 3 до 18 месяцев.

Варианты охвата вакцинацией в расчетных сценариях имели как реальную, так и гипотетическую основу. Так, в 2016–2017 гг. и первом сценарии 2018 г. охват возрастной когорты до 18 месяцев. ХИБ-вакциной был оценен в ~28% в соответствии с оценочной численностью группы риска [11]. Второй сценарий предполагал охват прививками детей той же группы риска пятикомпонентной вакциной АБКДС-ИПВ-ХИБ, что соответствовало объемам ее закупок в 2018 г. [12]. В третьем сценарии применение вакцины АБКДС-ИПВ-ХИБ увеличили до 60% возрастной когорты, транспонировав на ситуацию 2018 г. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 24.04.2019 № 243н, который расширил группу риска по ряду инфекций. В четвертом сценарии опирались на официальный показатель охвата вакцинацией в 2018 г. (96,9% возрастной

группы от 3 до 18 месяцев), но применительно исключительно к комбинированной пятикомпонентной вакцине АБКДС-ИПВ-ХИБ.

Дизайн экономического анализа выстраивался по схеме когорты (возрастная группа детей от 3 до 18 месяцев), конечная точка наблюдения за которой ограничивалась 24 месяцами.

Социально-экономический ущерб от пяти инфекционных заболеваний и влияние различных программ вакцинации на его предупреждение оценивали в терминах экономики благосостояния – подхода, практикуемого в настоящее время Всемирной организацией здравоохранения [13], который предполагает анализ затрат и результатов (cost–benefit analysis) для определения итогового объема выигрыша и потерь при реализации определенного проекта. Для этого заимствовали из Глобальной базы данных [14] (2016–17 гг.) и рассчитывали самостоятельно (для всех сценариев 2018 г.) значения индикатора потерянных лет жизни с поправкой на нетрудоспособность DALY² – составную метрику, в которой потери потенциальных лет

² DALY – disability-adjusted life year; YLL – Years of Life lost; YLD – Years lost due to Disability.

Таблица 1. Расчетные значения индикаторов на один случай заболевания/смерти при разных сценариях, 2018
Table 1. Expected global disease indicators value for 1 illness or death case in different scenarios, 2018

	Сценарий 1 АКДС+ ИПВ/ОПВ, ~28% ХИБ Scenario 1 DTP+IPV+OPV, ~28% НИБ	Сценарий 2 АКДС+ИПВ/ОПВ, ~28% АКДС-ИПВ- ХИБ Scenario 2 DTP+IPV/OPV, ~28% DTaP-IPV-NIB	Сценарий 3 АКДС+ИПВ/ОПВ+ ~60% АКДС-ИПВ- ХИБ Scenario 3 DTP+IPV/OPV, ~60% DTaP-IPV-NIB	Сценарий 4 ~100% АКДС-ИПВ- ХИБ) Scenario 4 ~100% DTaP-IPV-NIB
Коклюш Pertussis				
YLD'	0,02	0,02	0,02	0,02
YLL'	82,49	82,29	82,29	82,29
Дифтерия Diphtheria				
YLD'	0,02	0,017	0,017	0,017
YLL'	48,98	48,98	48,98	48,98
Столбняк Tetanus				
YLD'	0,01	0,01	0,01	0,01
YLL'	27,17	27,17	27,17	27,17
Полиомиелит Polio				
YLD'	1,44	0	0	0
YLL'	40,78	0	0	0
Ниб-инфекция Haemophilus influenzae disease				
YLD'	2,04	1,47	1,47	1,47
YLL'	48,18	47,65	47,65	47,65

жизни оцениваются индикатором YLL (ожидаемое количество потерянных лет в связи со смертью), а влияние нетрудоспособности – индикатором YLD (ожидаемое число лет, утраченных из-за нездоровья): $DALY = YLL + YLD$. Один DALY считается одним потерянным годом жизни, и поэтому его суммарное значение для популяции (бремя болезни) рассматривается как разрыв между текущим состоянием здоровья и идеальной ситуацией, когда все население живет до преклонного возраста без болезней и инвалидности.

Заемствованные значения каждого индикатора прослеживали в динамике двух лет и сравнивали с собственными расчетными показателями в первом из четырех сценарных вариантов иммунопрофилактики в 2018 г. Для расчета значений индикаторов в 2018 г. первоначально оценивали число потерянных лет жизни в расчете на 1 случай заболевания (YLD) и на одну смерть (YLL) при каждой нозологии (табл. 1). Число случаев заболеваний и смертей в разных сценариях изменялось пропорционально доле не охваченных вакцинацией детей с поправкой на распределение случаев заболевания по возрастам (табл. 2). Расчетные значения индикаторов во 2, 3, 4 сценариях

анализировали в сравнении с первым сценарием для 2018 г.

Полученные значения индикатора DALY для каждой рассматриваемой нозологии пересчитывали в монетарный эквивалент с учетом средней стоимости одного года статистической жизни, которую рассчитывали на основе актуальных экономических параметров для каждого года, суммируя понесенные затраты и произведенные доходы в отдельные периоды жизненного цикла человека [15]. Общий социально-экономический ущерб оценивали как монетарный эквивалент эпидемиологического ущерба, представляющего собой сумму DALYs всех пяти заболеваний.

При оценке суммарных затрат на вакцины ориентировались на данные Государственного реестра предельных отпускных цен лекарственных препаратов разных производителей, включенных в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов. Так были рассчитаны среднегодовые предельные цены для каждой вакцины в 2018 г. и общая стоимость требуемых вакцин при разных сценариях. Расходы на первый курс вакцинации и ревакцинацию рассчитывали, исходя из 4-х доз по одной цене для АКДС,

Таблица 2. Число случаев заболеваний и смертей в зависимости от сценария, 2018
Table 2. Number of cases of diseases and deaths depending on the scenario, 2018

Число случаев Number of cases	Сценарий 1 АКДС+ ИПВ/ОПВ, ~28% ХИБ Scenario 1 DTP+IPV/OPV, ~28% Hib	Сценарий 2 АКДС+ ИПВ/ОПВ, ~28% АБҚДС-ИПВ-ХИБ Scenario 2 DTP+IPV/OPV, ~28% DTaP- IPV-Hib	Сценарий 3 АКДС ИПВ/ОПВ, ~60% АБҚДС-ИПВ-ХИБ Scenario 3 DTP+IPV/OPV, ~60% DTaP- IPV-Hib	Сценарий 4 ~100% АБҚДС-ИПВ- ХИБ Scenario 4 ~100% DTaP- IPV-Hib
Коклюш Pertussis				
Заболеваний Diseases	10 421	10 421	10 421	6 249 ¹⁾
Смертей Deaths	3	3	3	3
Дифтерия Diphtheria				
Заболеваний Diseases	4	4	4	4
Смертей Deaths	0	0	0	0
Столбняк Tetanus				
Заболеваний Diseases	11	11	11	11
Смертей Deaths	6	6	6	6
Полиомиелит Polio				
Заболеваний ¹⁾ Diseases	5	0	0	0
Смертей Deaths	0	0	0	0
ХИБ-инфекция (инвазивные формы) Hib (invasive)				
Заболеваний Diseases	210	210	105 ¹⁾	40 ¹⁾
Смертей ¹⁾ Deaths	610	610	407	32

Примечание: 1) расчетные данные.
 Note: 1) the calculated data.

ХИБ-вакцины и АБҚДС-ИПВ-ХИБ, расходы на вакцины от полиомиелита, исходя из первых двух доз по цене ИПВ, вторых двух доз – по цене ОПВ.

Спектр результирующих данных был представлен потенциальным понесенным/предотвращенным ущербом в эквиваленте общего бремени болезней (потерянных и сохраненных лет жизни) и в монетарном эквиваленте стоимости человеческой жизни, а также сравнительными затратами на единицу полезности в контексте приемлемого значения для программ вакцинации.

Результаты и обсуждение

Несмотря на масштабность охвата вакцинопрофилактикой детей 0–2 лет жизни, для ряда

нозологий характерны циклические подъемы заболеваемости и высокий потенциал эпидемических вспышек. Из пяти анализируемых инфекций это касается, прежде всего, коклюша и Hib-инфекции.

При коклюше, поражающим в РФ, в основном, детское население, максимальные показатели заболеваемости и наибольшая амплитуда ее циклических колебаний регистрируются среди детей в возрасте до 1 года (2018 г. – 113,82 на 100 тыс. детей данной когорты [16], что в 16 раз превышает средний показатель заболеваемости во всех возрастных группах). В этой возрастной группе болезнь зачастую протекает в тяжелой форме, сопровождается осложнениями (апноэ, пневмонии, ателектаз, судороги, энцефалопатия) и с более

Таблица 3. Суммарный ущерб от потерянных лет жизни в связи с пятью инфекционными заболеваниями
Table 3. Total burden caused by lost years of life due to five infectious diseases

Описание сценариев Scenario description	Суммарный ущерб от потерянных лет жизни, лет Total burden caused by lost years of life, years	Суммарный монетарный эквивалент ущерба, тыс. руб. Total monetary damage equivalent, thousand rubles
2016 г. АКДС+ИПВ/ОПВ, ~28% ХИБ-вакцина DTP+IPV+OPV, ~28% Hib	33 479	15 203 169,73
2017 г. АКДС+ИПВ/ОПВ, ~28% ХИБ-вакцина DTP+IPV+OPV, ~28% Hib	31 604	15 383 583,96
2018 г.		
Сценарий 1. АКДС+ИПВ/ОПВ, ~28% ХИБ-вакцина Scenario 1. DTP+IPV/OPV, ~28% Hib	30 478	15 372 947,85
Сценарий 2. АКДС+ИПВ/ОПВ, ~28% АбКДС-ИПВ-ХИБ Scenario 2. DTP+IPV/OPV, ~28% DTaP-IPV-Hib	30 027	15 145 349, 24
Сценарий 3. АКДС+ИПВ/ОПВ, ~60% АбКДС-ИПВ-ХИБ Scenario 3. DTP-IPV/OPV, ~60% DTaP-IPV-Hib	20 215	10 196 419, 50
Сценарий 4. ~100% АбКДС-ИПВ-ХИБ Scenario 4. ~100% DTaP-IPV-Hib)	2 134	1 076 133, 40

высокими, чем в других возрастных группах, показателями госпитализации (в 2018 г. – 3 летальных случая).

ХИБ-менингитом также наиболее часто заболевают дети в возрасте от одного месяца до пяти лет (5,1 – 9,7 на 100 тыс. контингента, что в 36–79 раз превышает средний показатель заболеваемости во всех возрастных группах) с широкими вариациями по регионам РФ – до 17,7 на 100 тыс. [17] с показателями летальности 3,8–5,0% [18]. Кроме того, у 15–30% переболевших ХИБ-инфекцией, сохраняются стойкие остаточные явления в виде нейросенсорной тугоухости, расстройств речи, умственной отсталости, задержки развития. Еще чаще у детей (не менее 150 на 100 тыс. в возрасте до 5 лет или около 10 тыс. случаев ежегодно [19]) встречается пневмония гемофильной этиологии с тяжелыми осложнениями в виде перикардита и эмпиемы плевры, требующей плеврэктомии. Пневмонии, вызванные ХИБ, у 58,3% пациентов протекают с тяжелыми осложненной и чаще всего это дети в возрасте 2 – 8 лет [20].

Не теряет свою остроту и ситуация с полиомиелитом. Поскольку в России продолжается применение оральной полиовакцины, в популяции могут циркулировать вакцинные полиовирусы, что практически ежегодно приводит к нескольким случаям вакциноассоциированного паралитического полиомиелита (ВАПП) в острой форме (в 2017 г. – 6 случаев [21], в первые восемь месяцев 2019 г. – 2 случая [22]). К тому же ежегодно в разных регионах страны имеют место случаи нарушений правил иммунизации, когда вместо инактивированной полиовакцины для первой и/или второй вакцинации применяется оральная полиовирусная вакцина [16], что повышает риск развития ВАПП. Исследователи уверены, что случаи

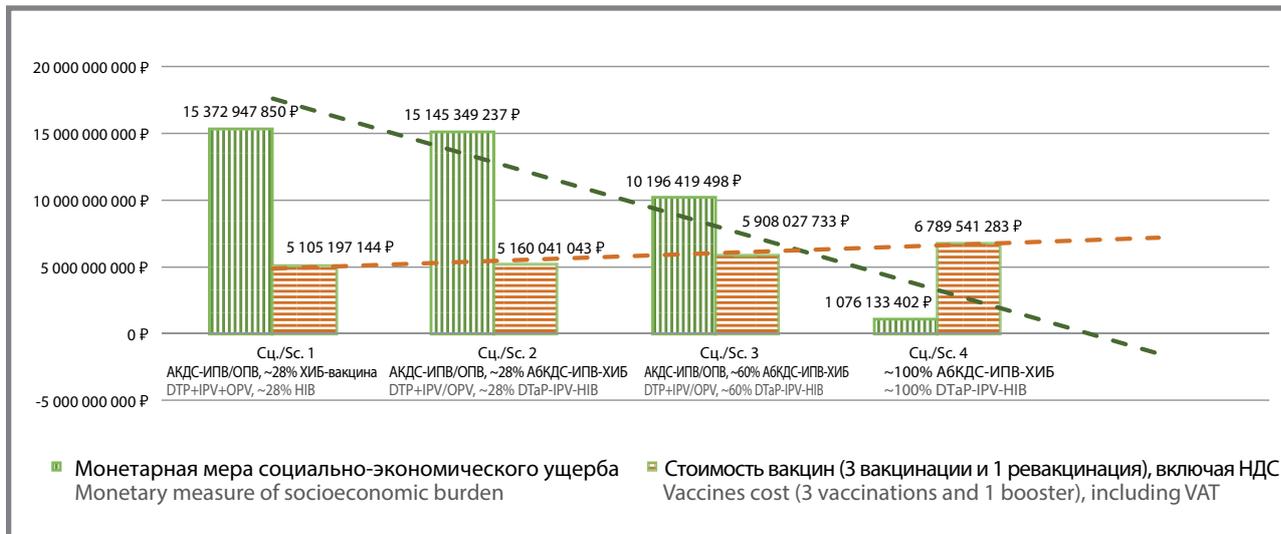
ВАПП в России будут регистрироваться до тех пор, пока будет применяться ОПВ [23].

Эпидемиологический ущерб, представленный числом потерянных лет жизни при фатальных и нефатальных исходах каждого из пяти инфекционных заболеваний в 2016–2017 гг. и в первом сценарии 2018 г., подтверждает безусловную важность максимально широкого охвата вакцинацией детей до 2 лет. В случае сохранения сложившегося алгоритма и охвата вакцинацией (АКДС ~100% и ХИБ-вакцина для ~28% возрастной когорты детей), равно как и при замене моновакцины ХИБ комбинированной пятикомпонентной вакциной, показатель ежегодного суммарного ущерба не достигнет величины ниже 30 тыс. лет (табл. 3). Если к тому же учесть, что официальные данные не отражают реальной картины заболеваемости, например, из-за гиподиагностики (ограниченное использование серологических методов и ПЦР) коклюша [24] в силу преобладания латентных и учета, практически, только манифестных форм [25]; низкого уровня регистрации ХИБ-инфекции [18]; недостаточной верификации (67% случаев) этиологии генерализованных форм гнойного менингита [16], показатели суммарного ущерба могут быть гораздо более высокими.

Принципиального перелома в сложившемся тренде ущерба удастся добиться лишь при широком применении комбинированной вакцины АбКДС-ИПВ-ХИБ: расширение охвата вакцинацией до ~60% возрастной когорты детей из групп риска позволит сохранить 10 263 лет жизни (на 33,7% больше в сравнении с текущим алгоритмом), расширение охвата вакцинацией до ~100% детей – 28 344 лет (на 93% больше в сравнении с текущим алгоритмом). Монетарный эквивалент потенциального ущерба, возрастающий прямо

Рисунок 2. Монетарный эквивалент снижения социально-экономического ущерба при увеличении расходов на комбинированную вакцину АКДС+ИПВ-ХИБ, руб.

Figure 2. The monetary equivalent of socioeconomics damage reducing when spending on the DTaP-IPV-HIB vaccine increases



пропорционально потерянным годам жизни, будет тем меньше, чем больше детей будет охвачено пятикомпонентной вакциной.

Изменения в величине ущерба, при сравнимой эффективности применяемого алгоритма (АКДС+ИПВ/ОПВ+ХИБ) и комбинированной вакцины (АКДС-ИПВ-ХИБ), являются следствием, во-первых, лучшего соблюдения графика вакцинации и ревакцинации, во-вторых, масштаба охвата вакцинопрофилактикой против ХИБ-инфекции. Пятикомпонентная вакцина с бесклеточным коклюшным компонентом, обеспечивающая одномоментную вакцинацию против пяти инфекций, сокращает инъекционную нагрузку на ребенка и число болевых ощущений от введения препарата, а также количество посещений медицинской организации [12,25], что повышает приверженность вакцинации, увеличивает охват и своевременность прививок [26,27] и, соответственно, снижение случаев заболеваемости. В свою очередь, обязательная вакцинация детей первых двух лет жизни против ХИБ-инфекции снижает заболеваемость инвазивными формами гемофильной инфекции, что убедительно подтверждает опыт 189 стран мира, где при близком к 100% охвату иммунизацией заболеваемость сокращается более чем на 90% [28] и Санкт-Петербурга – при лишь 40% охвате детей группы риска – почти в 6 раз [29].

Очевидно, что применение комбинированных вакцин во 2, 3, 4 сценариях 2018 г. приводит к увеличению расходов на их закупку: на 1,1–32,7% в зависимости от сценария. Однако расход вакцин сопровождается более высоким охватом вакцинацией, большим снижением заболеваемости и, соответственно, большим снижением социально-экономического ущерба, представленного в монетарном эквиваленте (рис. 2). Рентабельность масштабного использования пятикомпонентной

вакцины подтверждена расчетами: каждая дополнительная единица вложений (руб.) в закупку АКДС-ИПВ-ХИБ обеспечивает тем больший потенциальный предотвращенный ущерб, чем больше детей будет охвачено прививками.

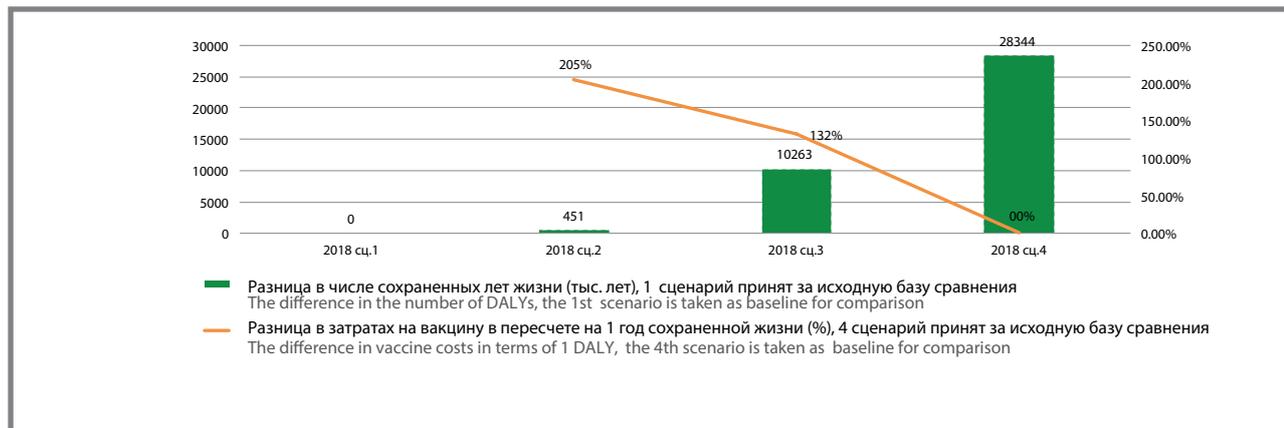
Сравнение в контексте выигрыша и потерь различных уровней охвата АКДС+ИПВ/ОПВ+ХИБ и комбинированной вакциной АКДС-ИПВ-ХИБ может позволить с некоторой степенью условности оценить так называемую «полезность» каждого алгоритма, показателями которого выступали сравнительная стоимость вакцин для сохранения одного дополнительного года жизни и соотношение темпов прироста выгод и затрат (предельные выгоды).

При максимальном охвате прививками пятикомпонентной вакциной (четвертый сценарий) сохранение каждого дополнительного года жизни потребует наименьших вложений в сравнении со вторым и третьим сценариями, где доля АКДС-ИПВ-ХИБ в общем охвате меньше, соответственно, на 35,6% и на 51%. И, напротив, каждый дополнительно сохраненный год жизни в третьем и втором сценариях будет обходиться, соответственно, в 1,32 и 2,05 раз дороже, чем в четвертом сценарии. Выраженное в процентах соотношение сравнительной стоимости сохранения одного дополнительного года жизни подтверждает это преимущество (рис. 3).

Для сравнения выгоды при разных масштабах применения комбинированных пятикомпонентных вакцин, сопровождавшихся дифференцированным увеличением расходов на их закупку, был проведен расчет предельной (дополнительной) выгоды, т.е. дополнения к совокупной выгоде в расчете на единицу прироста затрат. Оценивая, какая выгода будет получена на одну единицу увеличения стоимости вакцин, рассчитали темпы снижения потерь при разных объемах затрачиваемых ресурсов.

Рисунок 3. Сравнительная стоимость сохранения каждого дополнительного года жизни при реализации разных сценариев

Figure 3. Comparative cost of saving each additional year of life for different scenarios



Согласно расчетам, наибольшую предельную выгоду обеспечивает четвертый сценарий, при реализации которого темп снижения потерь жизни (или темп прироста выгод) в 2,82 раза выше, чем рост затрат (или темп их прироста) на закупку комбинированных пятикомпонентных вакцин АбКДС-ИПВ-ХИБ. Целесообразность перераспределения ресурсов в пользу четвертого сценария особенно наглядна при сравнении предельной выгоды, рассчитанной для третьего (с соотношением темпов прироста выгод/затрат 2,14 раза) и особенно второго сценария с наименьшим соотношением темпа прироста выгод/затрат (1,38 раза) (рис. 4).

Таким образом, целесообразность привлечения дополнительных ресурсов на расширение применения комбинированных пятикомпонентных вакцин, оцененная с точки зрения потерь и выгод, подтверждена рядом показателей полезности, однозначно показавших наибольшую выгоду при близком к 100% охвату вакцинацией детей до 2 лет. При этом:

- в сравнении с текущим алгоритмом и охватом обеспечивается наибольший предотвращаемый

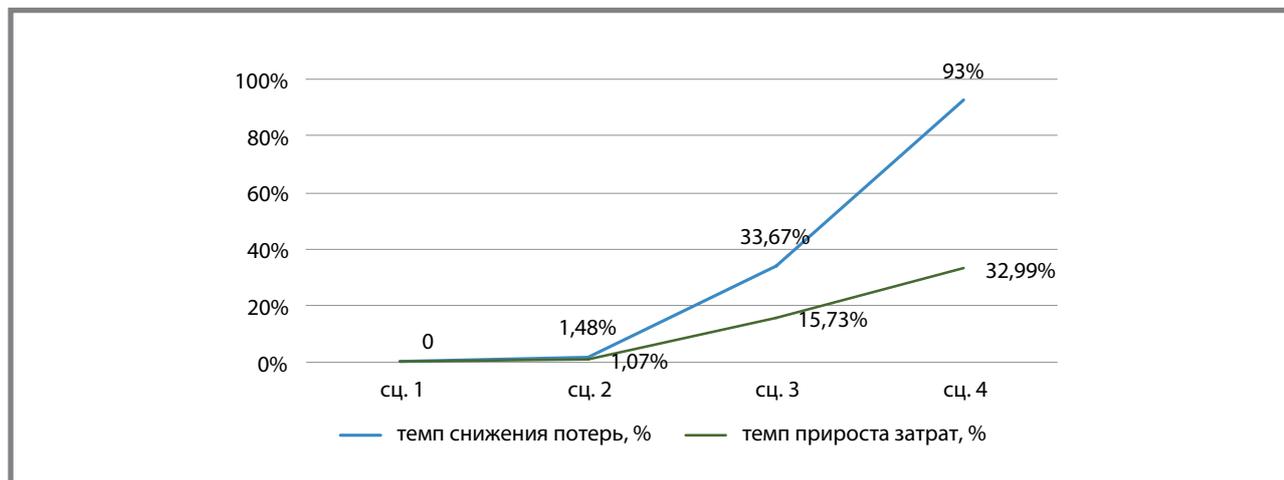
социально-экономического ущерб в эквиваленте 28 344 сохраненных лет жизни и в монетарном эквиваленте более 14 млрд руб.

- прирост сохраненных лет жизни достигается меньшими затратами: в сравнении с охватом 60% средние затраты на сохранение каждого дополнительного года жизни снижаются в 1,32 раза, в сравнении с охватом 28% – в 2,05 раза
- за счет более быстрого прироста числа сохраненных лет жизни (выгод) в сравнении с приростом затрат (стоимости вакцин) достигаются наибольшие предельные выгоды: темп снижения потерь лет жизни превышает темп прироста затрат в 2,82 раза

Преимущества комбинированных пятикомпонентных вакцин не ограничиваются потенциально предотвращаемым социально-экономическим ущербом, однако именно экономические показатели могут стать наиболее весомым аргументом при расстановке приоритетов и перераспределении ресурсов национальной системы здравоохранения.

Рисунок 4. Предельные выгоды при сложившемся и расширенном алгоритмах вакцинопрофилактики

Figure 4. Marginal benefits with existing and expanded vaccine prevention scenarios



Литература

1. Брико Н. И., Фельдблюм И. В. Современная концепция развития вакцинопрофилактики в России. // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2019. Том 19, № 5. С.4 – 13.
2. Намазова-Баранова Л. С., Федосеенко М. В., Баранов А. А. Новые горизонты Национального календаря профилактических прививок // Вопросы современной педиатрии. 2019. Т. 18. № 1. С.13 – 30.
3. World Health Organization. Global Immunization Vision and Strategy. Доступно на: www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF05/GIVS_Final_EN.pdf.
4. World Health Organization. More than 140,000 die from measles as cases surge worldwide. Доступно на: <https://www.who.int/news-room/detail/05-12-2019-more-than-140-000-die-from-measles-as-cases-surge-worldwide>.
5. На пороге эпидемии. Почему в Украину вернулись корь, дифтерия и коклюш [статья]. // Фокус (ежедневный новостной интернет-ресурс) Доступно на: <https://focus.ua/ukraine/413141-na-konchike-igly>.
6. Дифтерия в России в 21 веке. // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2017. № 5. С. 4 – 14.
7. Maman K1, Zöllner Y, Greco D at al. The value of childhood combination vaccines: From beliefs to evidence. // Human Vaccines & Immunotherapeutics. 2015. № 11 (9). P. 2132–2214
8. Харит С. М., Брико Н. И. Актуальные проблемы вакцинопрофилактики и способы их решений: опыт экспертного совета по здравоохранению комитета Совета Федерации по социальной политике // Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2014. № 3. С.32–36
9. Ozawa S, Portnoy A, Getaneh H, et al., Modeling The economic burden of adult vaccine-preventable diseases in the united states. // Health Affairs, 2016.
10. Проект ведомственного акта Минздрава России «Об утверждении национального календаря профилактических прививок, календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям и порядка проведения профилактических прививок». Доступно на: <https://regulation.gov.ru/projects#pra=95954>.
11. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 21.03.2014 №125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям»
12. Михеева И. В., Акимова Ю. И., Михеева М. А. Применение пятикомпонентной вакцины АаКДС–ИПВ/Нив в рамках национального календаря профилактических прививок. // Педиатрическая фармакология. 2019. Т. 16, № 3. С. 171–179.
13. Murray CJ, Vos T, Lozano R at al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. // Lancet. 2012. № 380 (9859).
14. Foreman KJ, Marquez N, Dolgert A at al. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016–40 for 195 countries and territories // Lancet. 2018. № 392. P. 2052–2090.
15. Прохоров Б. Б., Шмаков Д.И. Оценка стоимости статистической жизни и экономического ущерба от потерь здоровья // Проблемы прогнозирования. 2002. № 3. С. 125–135.
16. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году». Роспотребнадзор. 2019.
17. Платонов А. Е., Николаев М. К., Королева И. С. и др. Проспективное популяционное изучение заболеваемости гнойными менингитами у детей в возрасте до 5 лет в 8 городах России // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2009. № 4. С. 133–143.
18. Методические рекомендации. МР 3.3.1.0001-10 «Эпидемиология и вакцинопрофилактика инфекции, вызываемой Haemophilus influenzae type b», утверждены Главным государственным санитарным врачом РФ 31.03.2010.
19. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. Внебольничные пневмонии, 2018.
20. Клинические рекомендации по вакцинопрофилактике гемофильной инфекции типа b у детей, Министерство здравоохранения Российской Федерации, Союз педиатров России. 2016.
21. Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях за январь–декабрь 2018. Роспотребнадзор, Федеральный центр гигиены и эпидемиологии. Доступно на: https://rosotrebнадzor.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=11277.
22. Материалы Координационного центра профилактики полиомиелита и энтеровирусной (неполио) инфекций «Основные качественные показатели эпидемиологического надзора за ПОЛИО/ОВП в РФ (январь–август 2019 г.)». // Информационный бюллетень «Эпидемиологический надзор за ПОЛИО/ОВП в субъектах Российской Федерации». 2019. Доступно на: https://www.fcgie.ru/page,7,koord_tsentr.html (дата обращения 30.07.2019).
23. Харит С. М., Покровский В. С., Рулёва А. А., Фридман И. В. Программа эрадикации полиомиелита ВОЗ: проблемы и решения. // Педиатрическая фармакология. 2016. Т. 13. № 3. С. 289–298
24. Междисциплинарное совещание экспертов «Нерешенные вопросы эпидемиологии коклюша в РФ и новые возможности его вакцинопрофилактики». // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2018. № 17 (4). С. 63–67.
25. Decker M, Bogaerts H, Edwards K. Combination vaccines. In: Vaccines. 5th edition. Plotkin S. A., Orenstein W., Offit P. A. (Eds). USA, Saunders Co., PA. 2008. P. 1069–1101.
26. Pichichero M. E. New combination vaccines. // Pediatr. Clin. North. Am. 2000. № 47 (2). P. 407–426.
27. Суетина И. Г., Иллек Я. Ю., Хлебникова Н. В. и др. Проблема своевременности вакцинации детей раннего возраста и пути ее решения // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2019. Т. 19, № 5. С. 85–89
28. Haemophilus influenzae type b (Hib) Vaccination Position Paper.WHO. //Weekly epidemiological record – 2013. –№ 88 (39). – P. 413–28
29. Харит С. М., Иозефович О. В., Рулева А.А. и др. Оценка безопасности и реактогенности комбинированной вакцины «Пentakсим». // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2017. № 2. С. 62–66.

References

1. Briko NI, Feldblyum IV. The modern concept of development of vaccine prevention in Russia. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2019; 19 (5): 4 – 13 (In Russ.).
2. Namazova-Baranova LS, Fedoseenko MV, Baranov AA. New horizons of the National calendar of preventive vaccinations. Issues of modern pediatrics. 2019; 18 (1): 13 – 30 (In Russ.).
3. World Health Organization. Global Immunization Vision and Strategy. Available at: www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF05/GIVS_Final_EN.pdf.
4. World Health Organization. More than 140,000 die from measles as cases surge worldwide. Available at: <https://www.who.int/news-room/detail/05-12-2019-more-than-140-000-die-from-measles-as-cases-surge-worldwide>.
5. On the verge of an epidemic. Why measles, diphtheria and whooping cough returned to Ukraine [article]. Focus (daily news Internet resource) Available at: <https://focus.ua/ukraine/413141-na-konchike-igly> (In Russ.).
6. Diphtheria in Russia in the 21st century. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2017; 5: 4 – 14 (In Russ.).
7. Maman K1, Zöllner Y, Greco D at al. The value of childhood combination vaccines: From beliefs to evidence. Human Vaccines & Immunotherapeutics. 2015; 11 (9): 2132–2214.
8. Harit SM, Briko NI. Actual problems of vaccine prevention and methods for their solutions: the experience of the expert council on public health of the Federation Council Committee on Social Policy. Medical Technologies. Rating and selection. 2014; 3: 32–36.
9. Ozawa S, Portnoy A, Getaneh H, et al., Modeling the economic burden of adult vaccine-preventable diseases in the united states. Health Affairs, 2016.
10. Draft departmental act of the Ministry of Health of Russia «On the approval of the national calendar of preventive vaccinations, the calendar of preventive vaccinations according to epidemic indications and the procedure for conducting preventive vaccinations». Available at: <https://regulation.gov.ru/projects#pra=95954>.
11. Order of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, March 21, 2014 No. 125n «On approval of the national calendar of preventive vaccinations and the calendar of preventive vaccinations according to epidemic indications».
12. Mikheeva IV, Akimova Yul, Mikheeva MA. Application of the five-component vaccine AaMDT-IPV-Hib within the national calendar of preventive vaccinations. Pediatric pharmacology. 2019; 16 (3): 171–179.
13. Murray CJ, Vos T, Lozano R at al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet. 2012; 380 (9859).
14. Foreman KJ, Marquez N, Dolgert A at al. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016 – 40 for 195 countries and territories // Lancet. 2018; 392: 2052–2090.
15. Prokhorov BB., Shmakov D.I. Estimation of the cost of statistical life and economic damage from health losses. Studies on Russian Economic Development. 2002; 3: 125–135.
16. State report «On the state of the sanitary-epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2018». Rospotrebнадzor. 2019.
17. Platonov AE, Nikolaev MK, Koroleva IS et al. A prospective population-based study of the incidence of purulent meningitis in children under 5 years of age in 8 cities of Russia. Epidemiology and Infectious Diseases. 2009; 4: 133–143.
18. Methodological recommendations. MR 3.3.1.0001-10 «Epidemiology and vaccine prophylaxis of infection caused by Haemophilus influenzae type b». Approved by the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation 03/31/2010.
19. Clinical recommendations of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Community-acquired pneumonia, 2018.
20. Clinical recommendations for the vaccination of hemophilic type b infection in children, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Union of Pediatricians of Russia. 2016.

21. Information on infectious and parasitic diseases for January – December 2018. *Rospotrebnadzor, Federal Center for Hygiene and Epidemiology*. Available at: https://rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=11277.
22. Materials of the Coordination Center for the Prevention of Poliomyelitis and Enterovirus (Non-Polio) Infections «Key Qualitative Indicators of Epidemiological Surveillance for POLIO/OPV in the Russian Federation (January – August 2019)». Newsletter «Epidemiological Surveillance for POLIO/OPV in the Subjects of the Russian Federation». 2019. Available at: https://www.fcgie.ru/page,7,koord_tsentr.html (accessed July 30, 2019).
23. Harit SM, Pokrovsky VS, Ruleva AA, Fridman IV. WHO polio eradication program: problems and solutions. *Pediatricheskaya Farmakologiya*. 2016; 1 (3): 289–298.
24. Interdisciplinary meeting of experts «Unresolved issues of the epidemiology of whooping cough in the Russian Federation and new opportunities for its vaccine prevention». *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2018; 17 (4): 63–67.
25. Decker M., Bogaerts H., Edwards K. Combination vaccines. In: *Vaccines. 5th edition*. Plotkin S. A., Orenstein W., Offit P. A. (Eds). USA, Saunders Co., PA. 2008. P. 1069–1101.
26. Pichichero M. E. New combination vaccines. *Pediatr. Clin. North. Am.* 2000; 47 (2): 407–426.
27. Suetina IG, Illek YYu., Khlebnikova NV et al. The problem of timely vaccination of young children and ways to solve it. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019; 19 (5): 85–89.
28. *Haemophilus influenzae type b (Hib) Vaccination Position Paper*. WHO. *Weekly epidemiological record*. 2013; 88 (39): 413–28.
29. Harit SM, Iosefovich OV, Ruleva AA et al. Safety and reactogenicity assessment of the Pentaxim combination vaccine. *Epidemiology and infectious diseases. Actual issues*. 2017; 2: 62–66.

Об авторах

- **Николай Иванович Брико** – академик РАН, д. м. н., профессор, директор института общественного здоровья и заведующий кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины Сеченовского Университета. 119435, г. Москва ул. Б. Пироговская, д. 2, стр. 2. +7 (499) 248 04 13. Ведущий научный сотрудник ЦНИИ эпидемиологии. +7 (499) 248 04 13, nbrico@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-6446-2744>, Author ID–7004344976.
- **Алла Яковлевна Миндлина** – профессор кафедры эпидемиологии и доказательной медицины Сеченовского Университета. 119435, Москва, ул. Большая Пироговская, дом 2, стр. 2. +7 (916)935-38-51, mindlina@1msmu.ru. <https://orcid.org/0000-0001-7081-3582>.
- **Лариса Дмитриевна Попович** – директор Института экономики здравоохранения НИУ ВШЭ, ldpopovich@hse.ru, +79261432443.
- **Ольга Игоревна Волкова** – эксперт Института экономики здравоохранения НИУ ВШЭ, ovolkova08@mail.ru, +79035254523.
- **Екатерина Олеговна Курилович** – эксперт Института экономики здравоохранения НИУ ВШЭ, k-ekaterina-o@mail.ru, +79629421561.

Поступила: 26.01.2020. Принята к печати: 17.02.2020.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Nikolaj I. Briko** – academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), professor, Director of the Institute of Public Health and Head of the Department of Epidemiology and Evidence-Based Medicine of Sechenov University. B. Pirogovskaya, 2, 2. Moscow, Russia 119435. +7 (499) 248 04 13, nbrico@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-6446-2744>. Author ID–7004344976.
- **Alla Yakovlevna Mindlina** – professor of department of epidemiology and evidence-based Medicine of Sechenov University. 2/2 Bolshaya Pirogovskaya str., Moscow, Russia, 119435. +7 (916)935-38-51. mindlina@1msmu.ru. <https://orcid.org/0000-0001-7081-3582>.
- **Larisa D. Popovich** – director of Institute of Health Economics, National Research University Higher School of Economics. ldpopovich@hse.ru, +79261432443.
- **Olga I. Volkova** – expert of Institute of Health Economics, National Research University Higher School of Economics. ovolkova08@mail.ru, +79035254523.
- **Ekaterina O. Kurilovich** – expert of Institute of Health Economics, National Research University Higher School of Economics. k-ekaterina-o@mail.ru, +79629421561.

Received: 26.01.2020. Accepted: 17.02.2020.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

ИНФОРМАЦИЯ CDC

Новая шестивалентная вакцина для профилактики дифтерии, столбняка, коклюша, полиомиелита, *Haemophilus influenzae* типа b и гепатита B (DTaP-IPV-Hib-НерВ)

Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration USA – FDA) одобрило новую шестивалентную вакцину для профилактики дифтерии, столбняка, коклюша, полиомиелита, *Haemophilus influenzae* типа b и гепатита B (DTaP-IPV-Hib-НерВ).

На недавнем заседании Консультативного комитета по практике иммунизации (Advisory Committee on Immunization Practices – ACIP) члены единогласно проголосовали за включение шестивалентной вакцины в федеральную программу «Вакцины для детей».

Вакцина лицензирована для иммунизации детей в возрасте от 6 недель до 4 лет и первичной вакцинации по схеме из трех прививок детей в возрасте 2, 4 и 6 месяцев.

Комбинированные вакцины объединяют несколько вакцин в один продукт для предотвращения более чем одного заболевания. Использование комбинированных вакцин способствует сокращению количества инъекций и повышает охват вакцинацией. ACIP ранее заявлял, что использование комбинированной вакцины, как правило, предпочтительнее, чем отдельные инъекции эквивалентных вакцин. К такому выводу ACIP пришел, проанализировав предпочтения пациентов и вероятность побочных эффектов. Ранее для младенцев были лицензированы две пятивалентные комбинированные вакцины: DTaP-НерВ-IPV (Pediarix; GlaxoSmithKline) и DTaP-IPV-Hib (Pentacel; Sanofi Pasteur). Новая шестивалентная комбинированная вакцина (DTaP-IPV-Hib-НерВ) производится MCM Vaccine Company, совместного предприятия Merck и Sanofi Pasteur. Каждая доза DTaP-IPV-Hib-НерВ содержит такое же количество дифтерийных и столбнячных анатоксинов и коклюшных антигенов (инактивированный токсин коклюша [PT], нитевидный гемагглютинин

[FHA], пертактин и фимбриии типов 2 и 3), как и Pentacel. Полиовирусный компонент DTaP-IPV-Hib-НерВ содержит те же штаммы инактивированных полиовирусов типов 1, 2 и 3, что и полиовирусная вакцина IPOL (Sanofi Pasteur), но в уменьшенных количествах. Компонент Hib (Hib капсульный полисахарид полирибозил-риботол-фосфат [PRP], связанный с белковым комплексом наружной мембраны [OMP] *Neisseria meningitidis*) такой же, как в PedvaxHib (Merck), но в уменьшенном количестве. Компонент НерВ такой же, как в педиатрической вакцине Recombivax HB (Merck), но в увеличенном количестве. Вакцина DTaP-IPV-Hib-НерВ является полностью жидкой композицией и не требует восстановления.

Шесть исследований фазы III оценивали безопасность и иммуногенность DTaP-IPV-Hib-НерВ, в том числе два исследования, включающих более 4200 детей, привитых по принятой в США схеме в возрасте 2, 4 и 6 месяцев. Иммунный ответ оценивали после третьей дозы DTaP-IPV-Hib-НерВ. В целом уровень антител каждого компонента шестивалентной вакцины не уступал лицензированным эталонным моновакцинам, за одним исключением: средняя геометрическая величина концентрации антител против одного из пяти антигенов коклюша (FHA) через 1 месяц после завершения полной схемы была ниже. Тем не менее, все антигены коклюша обеспечивали защиту. Вакцина DTaP-IPV-Hib-НерВ имела профиль безопасности, совместимый с таковым у лицензированных моновакцин.

Источник: Oliver SE, Moore KL. Licensure of a Diphtheria and Tetanus Toxoids and Acellular Pertussis, Inactivated Poliovirus, *Haemophilus influenzae* Type b Conjugate, and Hepatitis B Vaccine, and Guidance for Use in Infants. *MMWR* / 2020; 69 (5): 136–139.

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-1-14-23>

Эпидемиологический надзор за хроническими инфекциями легких, вызванными бактериями *Burkholderia cepacia complex*, бактериями рода *Achromobacter*, *Pseudomonas aeruginosa* и метициллинрезистентным *Staphylococcus aureus*, у больных муковисцидозом

Л. Р. Аветисян*¹, И. А. Шагинян¹, М. Ю. Чернуха¹, Е. М. Бурмистров¹,
О. С. Медведева¹, Е. В. Русакова¹, Е. А. Сиянова¹, Е. И. Кондратьева²,
А. Г. Чучалин³, А. Л. Гинцбург¹

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

² ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» РАН, Москва

³ ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Резюме

Актуальность. Отсутствие системы эпидемиологического надзора за хронической инфекцией легких (ХИЛ) у больных муковисцидозом (МВ) сделало бесконтрольным распространение возбудителей ХИЛ среди больных МВ в стационарах, о чем свидетельствовали многочисленные случаи инфицирования больных МВ, лечившихся в различных клиниках России. **Цель исследования** – определить направления эпидемиологического надзора (ЭН) за ХИЛ у больных муковисцидозом и профилактических мероприятий, необходимых для противодействия перекрестному инфицированию больных МВ и распространению доминирующих возбудителей хронической инфекции легких в стационаре. **Материалы и методы.** В статье проанализированы данные, полученные нами в результате исследований эпидемиологических и микробиологических особенностей ХИЛ у больных муковисцидозом. Использовали эпидемиологические, бактериологические и молекулярно-генетические (ПЦР, мультилокусное секвенирование, секвенирование полного генома) методы исследования. **Результаты и обсуждение.** Основываясь на результатах исследований эпидемиологических и микробиологических особенностей инфекций, вызванных вышеуказанными возбудителями, были определены направления ЭН и профилактических мероприятий при МВ. Обоснованы задачи информационно-аналитического блока, включающего мониторинг заболеваемости и микробиологический мониторинг. Установлено, что в рамках микробиологического мониторинга необходимо проводить бактериологическое исследование биоматериала из дыхательных путей больных МВ не реже чем 1 раз в квартал, а также при каждом амбулаторном посещении и госпитализации. Показана необходимость: исследования фенотипических свойств возбудителей, способствующих длительной персистенции в организме больного МВ; определения и мониторинга антибиотикочувствительности микроорганизмов, выделенных от больного в динамике; исследования гипермутабельности. Одной из основных задач мониторинга является молекулярно-генетический анализ возбудителей методом ПЦР с целью внутривидовой идентификации, типирования возбудителей и выявления эпидемических маркеров и клонов (в том числе и международных), идентификации генов детерминант антибиотикорезистентности. **Выводы.** Внедрение ЭН за хронической инфекцией легких позволит улучшить качество этиологической диагностики, своевременно выявлять источники инфекций и предупреждать распространение возбудителей ХИЛ среди больных МВ как в стационарах, так и во вне госпитальных условий, а также оптимизировать тактику антимикробной терапии ХИЛ. Основными направлениями предупреждения распространения возбудителей ХИЛ должны быть разделение потоков больных с разными инфекциями при амбулаторном обследовании и госпитализации.

Ключевые слова: муковисцидоз, хроническая инфекция легких, эпидемиологический надзор, микробиологический мониторинг, профилактические мероприятия

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Аветисян Л. Р., Шагинян И. А., Чернуха М. Ю. и др. Эпидемиологический надзор за хроническими инфекциями легких, вызванными бактериями *Burkholderia cepacia complex*, бактериями рода *Achromobacter*, *Pseudomonas aeruginosa* и метициллинрезистентным *Staphylococcus aureus*, у больных муковисцидозом. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2020; 19 (1): 14–23. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-1-14-23>.

* Для переписки: Аветисян Лусине Ремуальдовна, к. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии госпитальных инфекций Национального исследовательского центра эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н. Ф. Гамалеи, 123098 Москва, ул. Гамалеи 18. +7 903 1231611, lusavr@mail.ru. ©Аветисян Л. Р. и др.

Directions of Epidemiological Surveillance of Chronic Lung Infections Caused by *Burkholderia cepacia* Complex, *Achromobacter* spp., *Pseudomonas aeruginosa* and Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in Patients with Cystic Fibrosis

LR Avetisyan^{**1}, IA Shaginyan¹, MYu Chernukha¹, EM Burmistrov¹, OS Medvedeva¹, EV Rusakova¹, EA Siyanova¹, EI Kondrateva², AG Chuchlin³, AL Ginzburg¹

¹ National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after the honorary academician N.F. Gamaleya, Moscow, Russian Federation

² Research Centre of Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

³ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Abstract

Relevance. The absence of a system of epidemiological surveillance of chronic lung infection (CLI) in patients with cystic fibrosis (CF) led to the spread of *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia* complex and *Achromobacter* spp. among patients with CF during hospitalizations, that is proved by numerous cases of infection in patients with CF treated in various Russian clinics. **Aims.** Determine the directions of epidemiological surveillance (ES) for CLI in patients with CF and preventive measures necessary to counteract the cross-infections among patients with CF and the spread of the dominant pathogens of CLI in the hospital.

Materials and methods. A complex of epidemiological, microbiological and molecular genetic methods was used. Results and discussion. Based on the results of studies of the epidemiological and microbiological features of infections caused by the above-mentioned pathogens, the directions of ES and preventive measures for CF were determined. The tasks of the information-analytical unit, including the monitoring of morbidity and microbiological monitoring, are substantiated. It has been established that in the framework of microbiological monitoring, it is necessary to conduct bacteriological examination of biomaterial from the respiratory tract of patients with CF not less than 1 time per quarter, as well as at each outpatient visit and at hospitalization. The necessity of studying the phenotypic properties of pathogens contributing to long-term persistence in the patient's body of the CF, the definition and monitoring of the antibiotic sensitivity of microorganisms isolated from the patient over time, and the study of hypermutability was shown. One of the main tasks of monitoring is molecular genetic analysis of pathogens by PCR for the purpose of intraspecies identification, typing of pathogens and detection of epidemic markers and clones (including international ones), identification of genetic determinants of antibiotic resistance. **Conclusion.** The introduction of ES for chronic lung infection will improve the quality of etiological diagnosis, will contribute early identification of the sources of infections and prevent the spread of CLI pathogens among patients with CF in hospitals and in non-hospital conditions, as well as optimize the tactics of CLI antimicrobial therapy. The main directions of preventing the spread of CLI pathogens should be the separation of patients with various infections during outpatient examination and isolation during hospitalization.

Key words: cystic fibrosis, chronic lung infection, epidemiological surveillance, microbiological monitoring, preventive measures
No conflict of interest to declare.

For citation: Avetisyan LR, Shaginyan IA, Chernukha MYu et al. Directions of Epidemiological Surveillance of Chronic Lung Infections Caused by *Burkholderia cepacia* complex, *Achromobacter* spp., *Pseudomonas aeruginosa* and Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in Patients with Cystic Fibrosis. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2020; 19 (1): 14–23 (In Russ.). [https://doi: 10.31631/2073-3046-2020-19-1-14-23](https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-1-14-23).

Введение

Муковисцидоз (МВ) – самое распространенное наследственное заболевание. Это мультисистемное заболевание, поражающее дыхательные пути, желудочно-кишечный тракт, печень, поджелудочную железу, слюнные, потовые железы, репродуктивную систему.

Продолжительность и качество жизни больных МВ, в первую очередь зависит от тяжести поражений органов дыхания, среди которых ведущее место принадлежит хронической инфекции легких

(ХИЛ), основными возбудителями которой являются *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, бактерии комплекса *Burkholderia cepacia* (Всс) и бактерии рода *Achromobacter* [1]. Множественная резистентность к антибиотикам большинства этих этиологических агентов, их гетерогенность и изменчивость обуславливают трудности лечения вызываемых ими инфекций [2]. Схемы терапии больных муковисцидозом в России из-за отсутствия необходимых препаратов полностью не выполняются. Из-за низкого уровня оказания помощи пациентам

**** For correspondence:** Lusine R. Avetisyan, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher at Laboratory of Molecular Epidemiology of Nosocomial Infections, of National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after the honorary academician N.F. Gamaleya. 18, Gamalei st., Moscow, 123098 Russian Federation +7-903-1231611, lusavr@mail.ru, ©Avetisyan LR et al.

до взрослого возраста доживает только 25% больных. Отсутствие вакцинных препаратов для профилактики ХИЛ у больных МВ, вызванных доминирующими возбудителями, подразумевает ведущую роль неспецифических методов профилактики. Поэтому не вызывает сомнения, что одним из важнейших условий более благоприятного течения заболевания является его ранняя диагностика и проведение мероприятий, направленных на предупреждение колонизации легочной ткани возбудителями ХИЛ. Выполнение этих условий может способствовать увеличению продолжительности и качества жизни больных МВ.

Одной из эпидемиологических особенностей ХИЛ разной этиологии является то, что эти инфекции могут иметь как госпитальное, так и внегоспитальное происхождение. В связи с этим для предупреждения распространения бактерий *Bcc*, *Achromobacter* spp., *P. aeruginosa* и метициллин-резистентный золотистый стафилококк (MRSA) среди больных МВ как в стационарах, так и во внегоспитальных условиях, необходимо внедрить постоянный эпидемиологический надзор (ЭН), который позволил бы управлять эпидемическим процессом инфекций, вызванных этими бактериями.

Контроль за МВ на территории РФ начал осуществляться с 2011 г. с выходом ежегодного Регистра больных МВ, включающего, данные, касающиеся возрастно-половой структуры больных МВ, показателей смертности и ее причин, диагностики и генетики МВ, терапии и трансплантации при МВ, а также легочных и внелегочных осложнений. В Регистре отсутствовали данные об основных источниках возбудителей ХИЛ и путях их передачи, о распространенности эпидемических клонов доминирующих возбудителей среди больных МВ в России, о биологических свойствах эпидемически значимых клонов доминирующих возбудителей ХИЛ. То есть в России фактически не были изучены эпидемиологические и микробиологические особенности ХИЛ разной этиологии. Из-за чего до настоящего времени отсутствовала система ЭН за хронической инфекцией легких у больных МВ, которая позволила бы управлять эпидемическим процессом и предупреждать распространение доминирующих возбудителей ХИЛ среди больных МВ. Существующие требования, предусмотренные нормативной документацией относительно иммунокомпromетированных больных, в том числе и больных МВ, не обеспечивали профилактику перекрестного инфицирования больных МВ такими бактериями как *Bcc* и *Achromobacter* spp., о чем свидетельствовали многочисленные случаи инфицирования больных МВ, лечившихся в различных стационарах России.

Цель – определить направления эпидемиологического надзора за хронической инфекцией легких у больных муковисцидозом и профилактических мероприятий, необходимых для противодействия

перекрестному инфицированию больных МВ и распространению доминирующих возбудителей ХИЛ в стационаре.

Материалы и методы

Проведен анализ данных, полученные нами ранее в исследованиях эпидемиологических и микробиологических особенностей возникновения и течения хронических заболеваний легких у больных муковисцидозом. В исследованиях использовались эпидемиологические, бактериологические и молекулярно-генетические (ПЦР, мультилокусное секвенирование, секвенирование полного генома) методы [3–5].

Результаты и обсуждение

Эпидемиологический надзор

Целью эпидемиологического надзора при МВ является получение данных, на основе которых можно будет оценивать эпидемическую ситуацию в отношении вышеуказанных инфекций, разрабатывать, внедрять и характеризовать направления профилактических мероприятий для предупреждения распространения *Bcc*, *Achromobacter* spp., *P. aeruginosa* и MRSA среди больных МВ, а также для предупреждения инфицирования других госпитализированных иммунокомпromетированных пациентов мультирезистентными клонами вышеуказанных бактерий. Для этого обязательным является создание референс-лаборатории (для РФ и федеральных округов или субъектов).

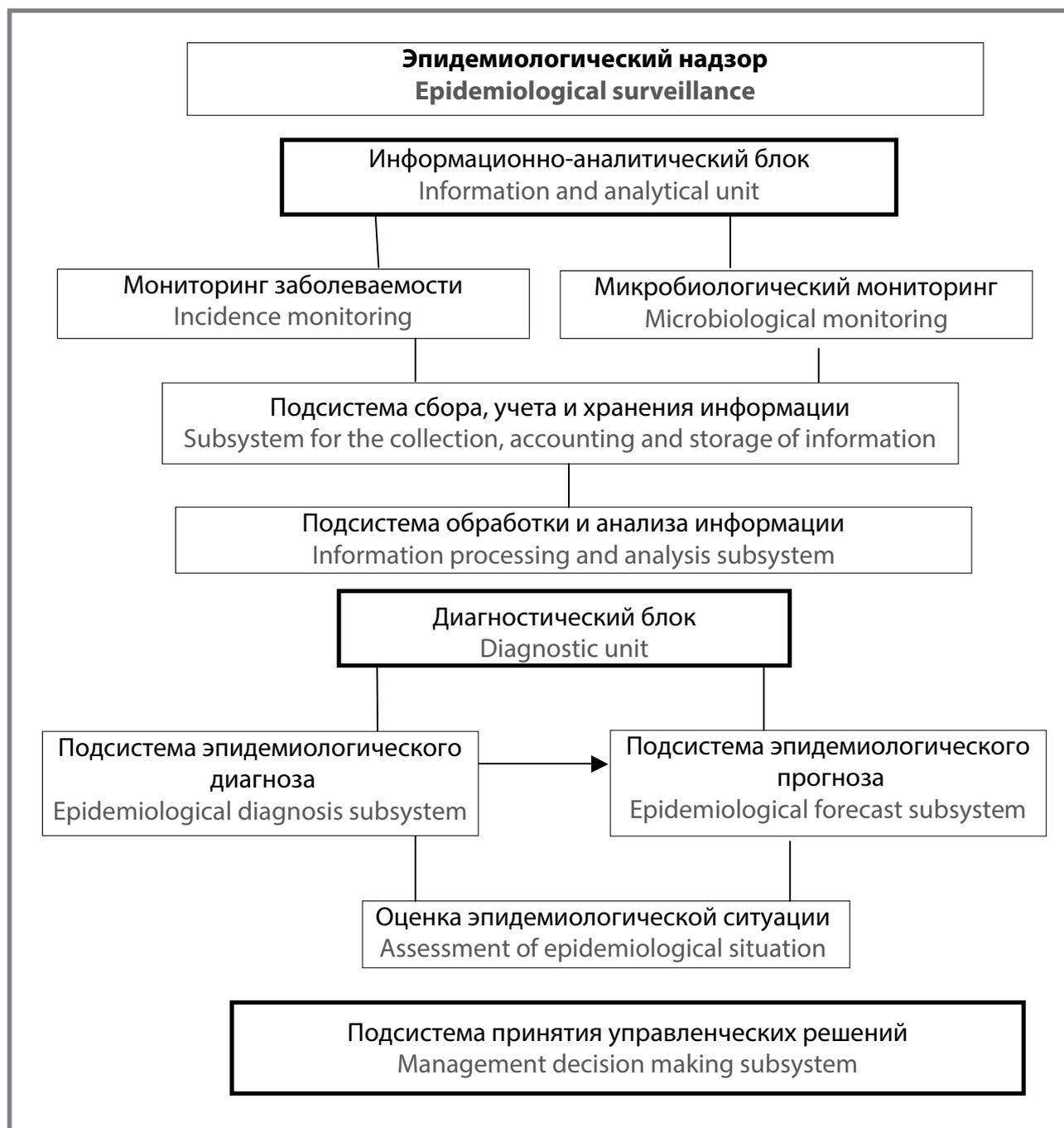
В системе ЭН за ХИЛ у больных МВ, как и при других инфекционных заболеваниях предполагается существование трех основных блоков: информационно-аналитического, диагностического и управленческого (принятие решений по профилактике и противодействию распространения возбудителей ХИЛ в стационарах, а также внебольничных условиях и среди больных МВ, рис. 1) [3].

Выявленные в процессе исследований эпидемиологические и микробиологические аспекты ХИЛ [4,5] определили направления ЭН при муковисцидозе, которые в основном касаются первого блока.

Задачи первого блока:

- 1) мониторинг заболеваемости муковисцидозом:
 - регистрация всех случаев МВ и его исходов
 - регистрация всех случаев хронической инфекции легких и их характеристика у больных МВ разного возраста;
 - оценка продолжительности жизни больных МВ и ее изменения с учетом усовершенствования тактики лечебных и профилактических мероприятий в отношении МВ;
 - оценка распространенности инфекций, вызванных *Bcc*, *Achromobacter* spp., *P. aeruginosa* и MRSA среди больных МВ в каждом субъекте РФ;
- 2) микробиологический мониторинг хронической инфекции, вызванной *Bcc*, *Achromobacter* spp., *P. aeruginosa* и MRSA.

Рисунок 1. Схема эпидемиологического надзора за хронической инфекцией легких у больных муковисцидозом
 Figure 1. The scheme of epidemiological surveillance of chronic lung infection in patients with cystic fibrosis



В рамках информационно-аналитической подсистемы ЭН предусматривается выявление, учет, регистрация всех случаев хронической инфекции легких у больных МВ, вызванных *Bcc*, *Achromobacter spp.*, *P. aeruginosa* и MRSA, в локальных лабораториях и передача информации в референс-лабораторию. В референс-лаборатории должны проводить обработку и анализ данных из региональных центров муковисцидоза и медицинских организаций (МО) различных регионов, где госпитализируются больные МВ, и собирать информацию, касающуюся каждого больного (о нутритивном, клиническом, микробиологическом статусах).

В настоящее время в России единственным инструментом анализа информации, касающейся

больных МВ, является Регистр больных МВ, в котором отражены данные из регионов с функционирующими центрами МВ о пациентах, которые наблюдаются в этих центрах.

В Регистр 2016 г. включены данные 3049 больных МВ из 81 региона России, среди которых мужчины составляют 51,5%. Согласно Регистру распространенность *S. aureus* среди больных МВ составляет 58,0% (MRSA – 4,0%), *P. aeruginosa* – 31,6%, *Bcc* – 6,0%, *Achromobacter spp.* – 4,4%, *S. maltophilia* – 3,5%, нетуберкулезными микобактериями – 0,7%. При этом наблюдаются выраженные колебания распространенности *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *Bcc*, *Achromobacter spp.* и *S. maltophilia* по регионам

Original Articles

страны. Высокая распространенность *Bcc* была в тех субъектах РФ, в которых больные были госпитализированы в одну из федеральных клиник (Центральный, Северо-западный, Приволжский федеральные округа). Такую же закономерность наблюдали и при анализе распространенности *Achromobacter spp.* Эти данные могут свидетельствовать о госпитальном характере инфекций, вызванных *Bcc* и *Achromobacter spp.*

Анализ данных НИИ пульмонологии, касающихся распространенности *Bcc* среди взрослых больных МВ в России, показал рост доли взрослых среди больных с *Bcc* инфекцией от 0% (2000 г.) до 23,9–24,3% (2009–2011 гг.). Далее наблюдалась тенденция к снижению до 16% к 2016 г. [6]. Благодаря ретроспективному анализу нам удалось объяснить, что такой пик был обусловлен вспышкой госпитальной инфекции, вызванной *Bcc* в Российской детской клинической больнице (РДКБ), начавшейся в 2006 г. Дальнейшая тенденция к снижению в первую очередь объясняется большей смертностью среди больных, инфицированных *Bcc*, а также внедрением в практику жестких мер инфекционного контроля.

Согласно Регистру, начиная с 2011 г. по 2016 г., частота выделения *S. aureus*, *P. aeruginosa* и *Bcc* от больных МВ в динамике была практически на одинаковом уровне [7].

Для своевременного выявления вышеуказанных возбудителей необходим постоянный микробиологический мониторинг хронической инфекции легких, в основе которого лежит точная лабораторная диагностика. У больных МВ диагностика ХИЛ затруднена в силу множественности возбудителей, их атипичных фенотипических свойств [8,9] и схожестью фенотипа ряда неферментирующих грамотрицательных микроорганизмов (НФМО) [10,11]. Все это стало предпосылкой для создания алгоритма микробиологической диагностики ХИЛ у больных МВ [12]. В дальнейшем данный алгоритм был дополнен бактериологическими и молекулярно-генетическими методами для выявления эпидемически значимых клонов, что необходимо для осуществления эпидемиологического надзора за ХИЛ у больных МВ. В связи с этим разработанный алгоритм диагностики в настоящее время включает два основных этапа исследований: 1. выделение чистой культуры и этиологическая диагностика; 2. выявление эпидемически значимых клонов для эпидемиологических исследований (рис. 2).

Изменчивость микрофлоры больных МВ [2,4,5] обосновывает необходимость в рамках микробиологического мониторинга проводить бактериологическое исследование биоматериала из дыхательных путей больных МВ не реже чем 1 раз в квартал, а также при каждом амбулаторном посещении и при госпитализациях, что позволит назначить адекватную антибиотикотерапию, а также разделить потоки больных с инфекциями разной этиологии при амбулаторном обследовании и при госпитализациях.

Своевременной организации профилактических мероприятий будет способствовать внедрение скрининговых экспресс методов (экспресс выявление в мокроте больного доминирующих возбудителей методом мультиплексной ПЦР или секвенирования 16s rDNA).

В связи с тем, что ХИЛ у больных МВ может быть вызван длительной циркуляцией одного клона, или реинфекцией возбудителем другого генотипа того же вида или другого вида микробиологический мониторинг хронической инфекции легких должен включать этиологическую расшифровку хронической инфекции и обострения, выявлять новых возбудителей, проводить их внутривидовое типирование.

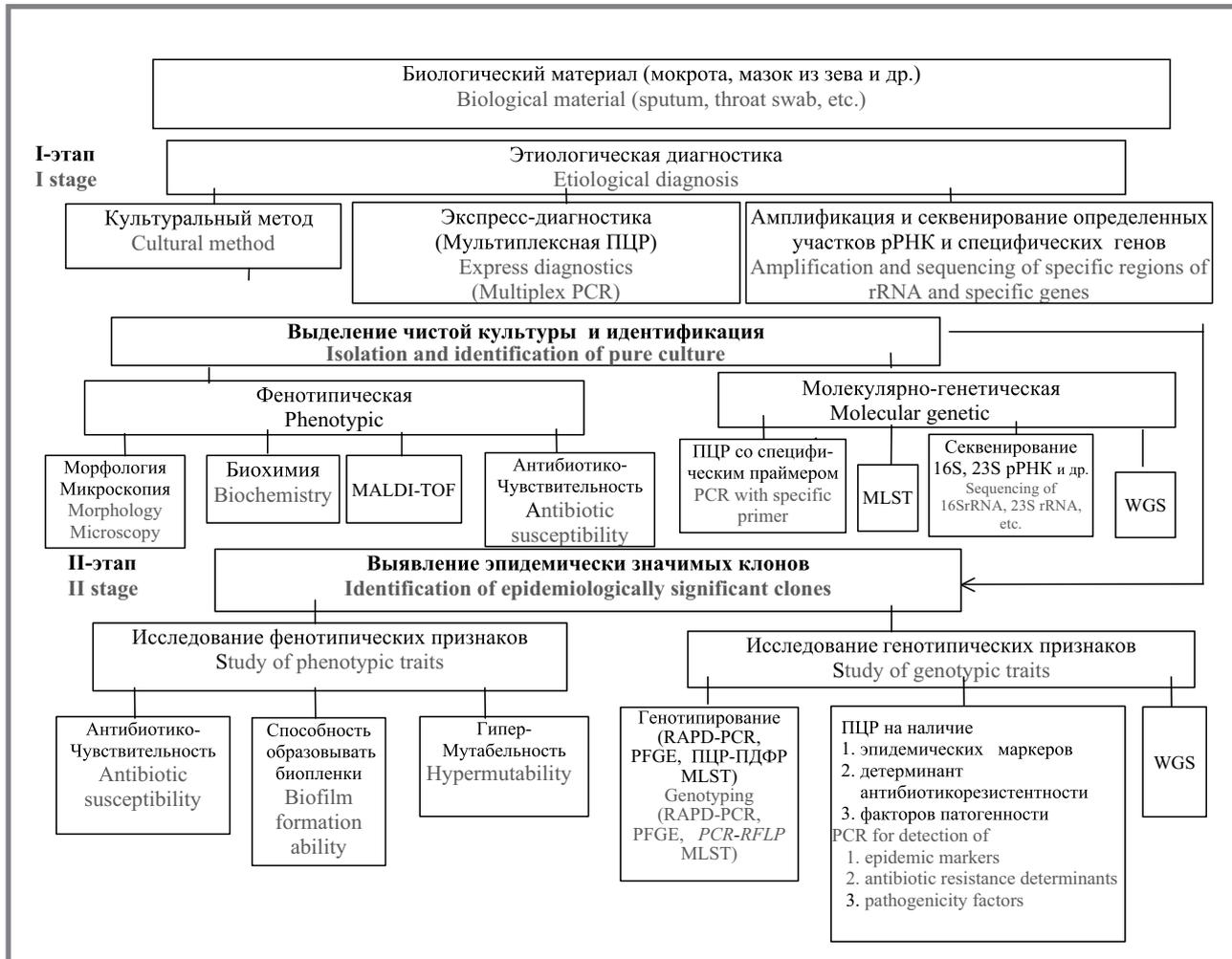
Установленная нами изменчивость чувствительности к антибиотикам является клинически и эпидемиологически значимой и указывает на необходимость мониторинга антибиотикорезистентности как в популяции конкретного вида микроорганизма, так и у клональных изолятов, выделяемых в динамике от одного пациента. При этом фенотипическая и генотипическая гетерогенность популяций возбудителей указывает на необходимость определения спектра устойчивости возбудителей к антибактериальным препаратам с учетом всех морфологических вариантов, выделенных из биоматериала больного МВ. Изменчивость бактерий при персистенции в легких больных МВ, выявленная нами с помощью секвенирования полного генома изолятов, выделенных в динамике от больных МВ, указывает на необходимость молекулярно-генетического мониторинга, который позволит: исследовать микроразвитие процессы; следить за изменчивостью возбудителей; обнаружить возникновение новых эпидемических клонов, а также клонов с высокой вирулентностью и новых антибиотикорезистентных клонов.

Для установления эпидемической значимости возбудителей в рамках мониторинга необходимо также исследовать штаммы фенотипическими и молекулярно-генетическими методами для выявления эпидемических маркеров.

При первичном обнаружении у больного МВ бактерий *Bcc*, *Achromobacter spp.*, мультирезистентного *P. aeruginosa* и MRSA, а также нового генотипа необходимо проводить эпидемиологическое расследование с целью выявления источников инфекции, факторов и путей передачи возбудителей. Для этого потребуется собрать эпидемиологический анамнез, обследовать контактных лиц (другие больные МВ, медицинский персонал, родственники), а также провести бактериологическое исследование объектов окружающей среды в стационаре и провести внутривидовое типирование выделенных микроорганизмов. При этом штаммы *Bcc*, *Achromobacter spp.*, *P. aeruginosa* и MRSA, выделенные от источника инфекции, с объектов среды, являющихся факторами передачи, и от обследуемого больного МВ должны быть идентичными по генотипическим свойствам. Типирование по фенотипическим свойствам имеет

Рисунок 2. Алгоритм исследования биологического материала при хронической инфекции легких у больных муковисцидозом

Figure 2. The algorithm of analysis of biological material from cystic fibrosis patients with chronic lung infection



низкую дискриминационную способность с одной стороны из-за схожести этих свойств между отдельными клонами бактерий, с другой стороны, как показали наши исследования, из-за наличия фенотипической гетерогенности между представителями одного клона. Поэтому, например, антибиотикотипирование не может быть использовано в качестве единственного метода при исследовании эпидемического распространения этих возбудителей. В связи с этим более информативным являются молекулярно-генетические методы типирования. Для оперативного анализа и выявления источника необходимо использовать быстрые и относительно дешевые методы, основанные на ПЦР (например, RAPD-ПЦР, ПЦР-ПДФР). Генетическое типирование на данном этапе могут выполнять как лаборатории стационаров, использующие в своей практике ПЦР, так и референс-лаборатории.

При невозможности внутривидового типирования в обычной микробиологической лаборатории, штаммы *Bcc* и *Achromobacter spp.* необходимо отправлять в референс-лабораторию, где проводят типирование и исследуют фенотипические свойства штаммов с целью выявления их эпидемической значимости.

В референс-лабораторию необходимо отправлять:

- все изоляты *Bcc*, *Achromobacter spp.*, мультирезистентных *P. aeruginosa* и *MRSA*, впервые выделенные от каждого пациента;
- по крайней мере, по одному изоляту *Bcc*, *Achromobacter spp.*, мультирезистентного *P. aeruginosa* и *MRSA* в год от каждого пациента;
- любой изолят, подозрительный на возможную связь со вспышкой или с групповыми заболеваниями больных;
- грамтрицательные колистинрезистентные микроорганизмы, которые не были идентифицированы окончательно после рутинного анализа или при сомнительных результатах.

Из наиболее распространенных среди больных МВ клонов необходимо формировать репрезентативную выборку и проводить типирование методами, основанными на секвенировании, имеющими высокую разрешающую способность и высокую межлабораторную воспроизводимость результатов (мультилокусное или однолокусное секвенирование). Это даст возможность осуществлять слежение за динамикой распространения среди

Таблица 1. Основные направления исследования доминирующих возбудителей у больных МВ для эпидемиологического надзора**Table 1. The main directions for the research on dominant pathogens in patients with CF for epidemiological surveillance**

Возбудитель Pathogen	Направления исследования возбудителя Pathogen research directions
<i>B. cepacia complex</i>	Мультирезистентность, мониторинг антибиотикочувствительности, способность образовывать биопленки; гипермутабельность, генотипирование методом RAPD-ПЦР и MLST, выявление BCESM, ген <i>cbl</i> , наличие МГЭ с помощью ПЦР, WGS Multi-resistance, monitoring of antibiotic susceptibility, biofilm formation ability, hypermutability, RAPD-PCR genotyping, MLST, detection of BCESM, <i>cbl</i> gene, MGE by PCR, WGS
<i>P. aeruginosa</i>	Мультирезистентность, мониторинг антибиотикочувствительности, способность образовывать биопленки, гипермутабельность, генотипирование методом RAPD-ПЦР и MLST скрининг на наличие металло-β-лактамазы, выявление МГЭ, WGS Multi-resistance, monitoring of antibiotic susceptibility, biofilm formation ability, hypermutability, RAPD-PCR genotyping, MLST, screening of metallo-β-lactamase, detection of MGE by PCR, WGS
<i>S. aureus</i>	Мультирезистентность, мониторинг антибиотикочувствительности, способность образовывать биопленки, генотипирование методом RAPD-ПЦР, ПЦР-ПДРФ коагулазного гена и MLST, Sccmec типирование MRSA, spa-типирование, ПЦР для обнаружения <i>mecA</i> , <i>mecC</i> , лейкоцидина Пантона-Валентайна, выявление МГЭ, WGS Multi-resistance, monitoring of antibiotic susceptibility, biofilm formation ability, hypermutability, RAPD-PCR genotyping, PCR-RFLP analysis of the coagulase gene and MLST, SCCmec typing of MRSA, spa-typing, detection of <i>mecA</i> , <i>mecC</i> , Panton-Valentine leukocidin and MGE by PCR WGS
<i>Achromobacter spp.</i>	Мультирезистентность, мониторинг антибиотикочувствительности, способность образовать биопленки, гипермутабельность, генотипирование методом RAPD-ПЦР и MLST, выявление МГЭ, WGS Multi-resistance, monitoring of antibiotic susceptibility, biofilm formation ability, hypermutability, RAPD-PCR genotyping and MLST, detection of MGE by PCR, WGS

Примечание: BCESM (*Burkholderia cepacia epidemic strain marker*) – маркер эпидемических штаммов бактерий комплекса *B. cepacia*; *cbl* – ген, ответственный за продукцию пилей *Cbl*, маркер эпидемических штаммов *Bcc*; МГЭ – мобильный генетический элемент; WGS (*whole genome sequencing*) – секвенирование полного генома.

Note: BCESM – *Burkholderia cepacia epidemic strain marker*; *cbl* – gene responsible for the production of *Cbl* pili, marker of epidemic strains of *Bcc*; MGE – mobile genetic element; WGS – whole genome sequencing.

больных МВ клонов, имеющих эпидемическое значение, а также оценить циркуляцию международных эпидемических клонов. С целью слежения за микроразвитием возбудителей в процессе хронической инфекции проводят секвенирование полного генома.

Таким образом, при исследовании доминирующих возбудителей, выделенных от больных МВ, в референс-лаборатории должно проводиться:

1. подтверждение принадлежности штаммов к *Bcc*, *Achromobacter spp.*, *P. aeruginosa* и MRSA с помощью матрично-активированной лазерной десорбция/ионизация (МАЛДИ) масс-спектрометрии или молекулярно-генетическим методом;
2. исследование фенотипических свойств возбудителей, способствующих длительной персистенции в организме больного МВ: определение и мониторинг антибиотикочувствительности, способности образовывать биопленки, гипермутабельности;
3. молекулярно-генетический анализ генома методом ПЦР с целью внутривидовой идентификации, типирования возбудителей (RAPD – случайно амплифицируемая полиморфная ДНК, MLST – типирование на основе мультилокусных последовательностей) и выявления эпидемических маркеров и клонов (в том числе и международных), идентификации генов детерминант антибиотикорезистентности;
4. молекулярно-генетический мониторинг за популяцией возбудителя (секвенирование геномов возбудителей).

5. создание и ведение баз данных эпидемически значимых возбудителей ХИЛ.

В таблице 1 приведены основные направления исследования доминирующих возбудителей у больных МВ для эпидемиологического надзора.

Качественная, реализация информационной подсистемы эпиднадзора возможна только при автоматизированной системе сбора, учета, анализа и хранения эпидемиологической информации, включающей данные лабораторных исследований, о каждом больном МВ,

В настоящее время в дополнение к существующему национальному Регистру МВ нами совместно с врачами Медико-генетического научного центра разработана и зарегистрирована «Программа для контроля микробиологического пейзажа дыхательных путей больных муковисцидозом РФ и чувствительности к антибактериальным препаратам (ПКМПДП)», которая позволяет лечащим врачам получать информацию о результатах бактериологических исследований из лаборатории в режиме онлайн, проводить мониторинг микрофлоры дыхательных путей больных МВ, быстро реагировать на изменения микрофлоры, особенно при получении сведений о первом высеве *Bcc*, *Achromobacter spp.*, *P. aeruginosa* или MRSA, а также дает возможность формирования отчетов по когорте пациентов, например, в зависимости от возраста и пола; следить за изменением антибиотикорезистентности возбудителя хронической инфекции легких; оценивать эффективность схем

терапии. ПКМПДП будет в дальнейшем расширена новыми функциональными возможностями.

В рамках информационно-аналитической подсистемы также необходимо следить за качеством и эффективностью проводимых противоэпидемических и профилактических мероприятий.

Задачей второго блока должен быть эпиданализ (ретроспективный и оперативный) полученных данных, позволяющий выявить существующие проблемы, характеризовать особенности эпидемического процесса изучаемых инфекций в настоящее время и сформулировать эпидемический диагноз, необходимый для обоснования управленческих решений.

При проведении эпиданализа мы установили, что к хронической инфекции легких, вызванной *Bcc*, *Achromobacter spp.*, *P. aeruginosa* и MRSA, восприимчивы все больные МВ. Антибиотикотерапия не всегда приводит к эрадикации бактерий, в связи с чем формируется ХИЛ, обусловленная персистенцией мультирезистентных клонов бактерий, и больные МВ, являясь источником таких бактерий, представляют опасность для контактных лиц.

Исследование случай-контроль показало, что группой риска инфицирования *Bcc*, *Achromobacter spp.* и MRSA являются госпитализированные больные. При этом основным условием, поддерживающим эпидемический процесс, была госпитализация детей в общие палаты и контакт с инфицированными больными МВ детьми, что способствовало перекрестному инфицированию.

Результаты молекулярно-генетического типирования подтвердили внутрибольничный характер инфицирования бактериями *Bcc*, рода *Achromobacter* и MRSA. Доказательством госпитального инфицирования была генетическая идентичность возбудителей, выделенных от больных МВ детей, госпитализированных в соответствующие стационары одновременно или на протяжении нескольких месяцев. Генетическая идентичность является признаком клонального распространения возбудителей и свидетельствует об их происхождении из одного источника (очага – стационара) и цепочке последующих заражений.

В результате проведенного эпиданализа мы установили, что стационарами с риском инфицирования бактериями *Bcc* являлись РДКБ (Москва), где с 2006 г. по 2013 г. были инфицированы более 100 больных МВ детей, СДГКБ № 1 (г. Самара) – более 10 детей (2011–2012 гг.), ДГБ Святой Ольги (Санкт-Петербург) – 3 больных детей (2016 г.), КОКБ (г. Кемерово) – более 20 (2017 г.) и бактериями *Achromobacter spp.* – РДКБ (Москва) – более 15 больных МВ детей (2006–2013 гг.).

После госпитального инфицирования детей больных МВ *Bcc* обострение легочной инфекции возникало через 2 и более месяца (до 9 месяцев). Длительность инкубационного периода может зависеть от многих факторов, в том числе от проводимой антибиотикотерапии инфекций, вызванных другими возбудителями.

Таким образом, была расшифрована этиология возникших на разных территориях вспышек инфекций у больных МВ: вспышка в РДКБ была вызвана *B. cenocepacia* ST709 и *A. ruhlandii* ST36, в СДГКБ № 1 – *B. cenocepacia* ST208, в ДГБ Святой Ольги – *B. cenocepacia* ST1083. Вышеуказанные генотипы возбудителей можно считать эпидемически значимыми для хронической инфекции легких у больных МВ в России.

По результатам молекулярно-генетического типирования было оценено генетическое разнообразие доминирующих возбудителей, циркулирующих среди больных МВ России: кроме *Bcc*, все виды характеризовались высоким генетическим разнообразием, что свидетельствовало о множественности источников инфекции. Это означает, что ХИЛ у больных МВ в России, вызванная бактериями *Bcc*, является преимущественно госпитальной инфекцией, а инфекции, вызванные *Achromobacter spp.*, *P. aeruginosa* и MRSA – госпитальными и внегоспитальными.

Для больных МВ эпидемически значимыми являются сиквенс-типы ST709 и ST208 *B. cenocepacia*, которыми инфицированы 79,5% и 8,5% пациентов с *Bcc* инфекцией соответственно, ST36 *A. ruhlandii*, который был обнаружен у 33,3% пациентов нашей выборки, инфицированных *Achromobacter spp.* и ST8 и ST1 MRSA, которым были инфицированы соответственно 29,4% и 9,8% пациентов с MRSA-инфекцией.

Заражение *Bcc*, *Achromobacter spp.* и *P. aeruginosa* и MRSA происходит преимущественно воздушно-капельным путем, и источником при этом являются другие больные МВ. Возможна также передача возбудителя между пациентами через загрязненные при кашле руки. Пациенты, выделяющие бактерии *Bcc*, *Achromobacter spp.*, *P. aeruginosa* и MRSA, могут также ими контаминировать больничные помещения и оборудование для респираторной терапии. Бактерии *Bcc* были выделены из воздуха в комнатах, где находились инфицированные пациенты [13]. Поэтому вероятна косвенная передача рассматриваемых бактерий, которые могут выживать в течение долгого времени в капельках аэрозоля в воздухе и на различных поверхностях.

Анализ эпидемиологической информации показал, что причиной распространения *Bcc* и *Achromobacter spp.* среди больных МВ в России являлась недостаточно эффективная система профилактики: отсутствие разделения по микрофлоре (в амбулаторных условиях и при обследовании; при госпитализации в совместные палаты); отсутствие надзора за инфекциями, вызванными эпидемически значимыми микроорганизмами; низкий уровень микробиологической диагностики в лабораториях; отсутствие у больных знаний о правилах поведения; организация совместных мероприятий для пациентов. Соблюдение правил профилактики может привести к снижению

Original Articles

инфицирования больных МВ эпидемически значимыми возбудителями.

Управленческие решения (третий блок) в системе ЭН за хронической инфекцией легких у больных МВ включают планирование мероприятий по профилактике инфицирования больных МВ бактериями *Bcc*, *P. aeruginosa*, MRSA и *Achromobacter* spp., и распространения вызываемых этими возбудителями инфекций как в стационарах, так и во внегоспитальных условиях, а также контроль за исполнением этих планов и их коррекцию.

При этом надо учитывать, что основные профилактические мероприятия должны проводиться как в стационарах, так и при организации амбулаторной помощи больным МВ. В существующих нормативных документах (СанПин 2.1.3.2630-10 и СП 3.1/3.2.3146-13) не учитывается особенности ведения больных МВ. В связи с этим нами были предложены дополнительные требования, необходимые для максимального уменьшения распространения возбудителей ХИЛ от больных МВ.

Основные требования при организации амбулаторной помощи в специализированных центрах муковисцидоза пациенты с МВ:

1. должны быть разделены на потоки по дням приема в зависимости от результатов бактериологического исследования биоматериала из дыхательных путей;
2. не должны иметь контактов в зонах ожидания (в регистратуре, палатах, отделениях аптеки и рентгенологии);
3. при нахождении в одном помещении они должны держаться на расстоянии не менее 2 м друг от друга;
4. соблюдать основные меры профилактики (носить маски).

Основные требования при организации стационарного лечения включают:

1. перед госпитализацией пациенты должны пройти бактериологическое обследование (не позднее, чем за 1 месяц);
2. больные должны находиться в одноместных палатах (боксы) согласно данным о микрофлоре дыхательного тракта;
3. госпитализация пациентов с *Bcc* должна осуществляться в лечебные учреждения, имеющие специализированные для данной инфекции боксы;
4. больные, инфицированные бактериями *Bcc*, MRSA, *Achromobacter* spp., мультирезистентными штаммами *P. aeruginosa*, нетуберкулезными микобактериями, должны находиться

в отдельной палате/боксе с душем и туалетом, желательно с отдельным входом;

5. госпитализация больных с резистентной флорой ведется в приемном отделении для инфекционных больных, и больные должны проходить в палаты (боксы) через отдельный вход;
6. для каждого пациента с МВ должно быть отдельное медицинское оборудование (например, индивидуальный спирометр, фонендоскоп, пульсоксиметр, глюкометр, тонометр).

Выводы

1. Определено, что для борьбы с хронической инфекцией легких у больных МВ необходимо предусмотреть не только контроль за развитием инфекционного процесса, но и управление эпидемическим процессом, а также изучение микрорезволюционных процессов в микроорганизмах, персистирующих в легких у больных МВ.
2. Установлены эпидемиологические особенности хронической инфекции легких у больных МВ, в том числе выявлены источники и факторы риска инфицирования, расшифрована этиология вспышек инфекций, вызванных *Bcc* и *Achromobacter* spp., определены стационары риска инфицирования данными возбудителями, выявлены эпидемически значимые сиквенс-типы доминирующих возбудителей ХИЛ.
3. Определены основные направления системы эпидемиологического надзора за хронической инфекцией легких у больных МВ, вызванной бактериями *Bcc*, *Achromobacter* spp., *P. aeruginosa* и MRSA на основе результатов исследования и с учетом особенностей инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи.
4. Показано, что реализация системы эпидемиологического надзора за хронической инфекцией легких позволило: улучшить качество этиологической диагностики; своевременно выявлять источники инфекций и пути передачи возбудителей ХИЛ; предупреждать их распространение среди больных МВ как в стационарах, так и во внегоспитальных условиях, а также оптимизировать тактику антимикробной терапии ХИЛ.
5. Для эффективной реализации эпидемиологического надзора за инфекциями, вызванными *Bcc*, *Achromobacter* spp., *P. aeruginosa* и MRSA, необходимо наличие референс-лаборатории, которая должна осуществлять не только сбор и анализ информации, но и хранение выделенных штаммов вышеуказанных возбудителей для их последующего изучения.

Литература

1. Чернуха М. Ю., Шагинян И. А. Микробиология хронической инфекции легких у больных муковисцидозом. // В книге «Муковисцидоз». МЕДПРАКТИКА – М. Москва. 2014; Глава 4.2. с. 116–148.
2. Аветисян Л. Р., Чернуха М. Ю., Шагинян И. А. и др. Антибиотикоустойчивость *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* и бактерий *Burkholderia cerasia* complex, персистирующих в легких больных муковисцидозом. // Журнал эпидемиологии, микробиологии и иммунологии. 2015, № 6, С. 3–10.
3. Покровский В. И., Пак С. Г., Брико Н. И. и др. Инфекционные болезни и эпидемиология. // Учебник, 2-е изд. - М.: ГЭОТАР-Медиа. 2007, 816 с.
4. Шагинян И. А., Чернуха М. Ю., Аветисян Л. Р. и др. Эпидемиологические особенности хронической инфекции легких у больных муковисцидозом // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2017; 6 (97): 5–13.

- Чернуха М. Ю., Аветисян Л. Р., Шагинян И. А. и др. Фенотипические и генотипические особенности штаммов бактерий *Burkholderia cepacia* complex, выделенных от больных муковисцидозом. // Педиатрия. 2014; 93 (4): 24–31.
- Красовский С. А., Амелина Е. Л., Кондратьева Е. И. и др. Респираторная инфекция нижних дыхательных путей у больных муковисцидозом в Российской Федерации по данным Национального регистра (2014) // Пульмонология. 2016; Т. 28, № 4, С. 421–435.
- Кондратьева Е. И., Красовский С. А., Воронкова А. Ю. и др., ред. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М»; 2016.
- Bittar F, Richet H, Dubus JC et al. Molecular detection of multiple emerging pathogens in sputa from cystic fibrosis patients. // PLoS ONE. 2008, Vol. 3, N. 8, P. e2908. doi: 10.1371/journal.pone.0002908.
- Kahl B, Herrmann M, Everding AS et al. Persistent infection with small colony variant strains of *Staphylococcus aureus* in patients with cystic fibrosis. // J Infect Dis. 1998, Vol. 177, P. 1023–1029. DOI: 10.1086/515238.
- Miller MB, Gilligan PH. Laboratory aspects of management of chronic pulmonary infections in patients with cystic fibrosis. // J Clin Microbiol. 2003, Vol. 41, P. 4009–4015.
- Kidd TJ, Ramsay KA, Hu H et al. Low rates of *Pseudomonas aeruginosa* misidentification in isolates from cystic fibrosis patients. // J Clin Microbiol. 2009, Vol. 47, P.1503–1509. DOI: 10.1128/JCM.00014-09.
- Чернуха М. Ю., Аветисян Л. Р., Шагинян И. А. и др. Алгоритм микробиологической диагностики хронической инфекции легких у больных муковисцидозом. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2014; 16 (4): 312–324.
- Humphreys H, Peckham D, Patel P et al. Airborne dissemination of *Burkholderia (Pseudomonas) cepacia* from adult patients with cystic fibrosis. *Thorax*. 1994, Vol.49, P.1157. doi: 10.1136/thx.49.11.1157.

References

- Chernukha MYu, Shaginyan IA. Microbiology of chronic lung infection in patients with cystic fibrosis. In book *Cystic Fibrosis (Mucoviscidosis)*. MEDPRACTIKA-M, 2014; Chapter 4.2: 116–48 (In Russ.).
- Avetisyan LR, Chernukha MYu, Shaginyan IA et al. Antibiotics sensitivity of *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Burkholderia cepacia* complex, persisting in lungs of patients with in cystic fibrosis. *Journal of microbiology epidemiology and immunobiology*. 2015; 6: 3–10 (In Russ.).
- Pokrovsky VI, Pak SG, Briko NI et al. *Infectious Diseases and Epidemiology: A Textbook for High Schools*, V. 2. Moscow: GEOTAR Media. 2007: 816 (In Russ.).
- Shaginyan IA, Chernukha MYu, Avetisyan LR et al. Epidemiological Features of Chronic Lung Infection in Patients with Cystic Fibrosis. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2017; 16 (6): 5–13 (In Russ.).
- Chernukha MY, Avetisyan LR, Shaginyan IA et al. Phenotypic and genotypic characteristics of strains of the bacterium *Burkholderia cepacia* complex isolated from cystic fibrosis patients. *Pediatrjia*. 2014; 93 (4): 24–31 (In Russ.).
- Krasovskiy SA, Amelina EL, Kondrat'eva EI et al. Lower respiratory infection in patients with cystic fibrosis in Russian Federation according to the National Register, 2014. *Russian Pulmonology*. 2016; 26 (4): 421–435 (In Russ.).
- Kondrat'eva EI, Krasovskiy SA, Voronkova AYU et al. The Russian Federation Cystic Fibrosis Patient Registry for 2017, ed. Moscow: «MEDPRACTIKA-M». 2016: 72 (In Russ.).
- Bittar F, Richet H, Dubus JC et al. Molecular detection of multiple emerging pathogens in sputa from cystic fibrosis patients. *PLoS ONE*. 2008; 3 (8): e2908. doi: 10.1371/journal.pone.0002908.
- Kahl B, Herrmann M, Everding AS et al. Persistent infection with small colony variant strains of *Staphylococcus aureus* in patients with cystic fibrosis. *J Infect Dis*. 1998; 177: 1023–1029. DOI: 10.1086/515238.
- Miller MB, Gilligan PH. Laboratory aspects of management of chronic pulmonary infections in patients with cystic fibrosis. *J Clin Microbiol*. 2003, Vol.41, P.4009–4015. DOI: 10.1128/jcm.41.9.4009-4015.2003.
- Kidd TJ, Ramsay KA, Hu H et al. Low rates of *Pseudomonas aeruginosa* misidentification in isolates from cystic fibrosis patients. *J Clin Microbiol*. 2009; 47: 1503–1509. DOI: 10.1128/JCM.00014-09.
- Chernukha MYu, Avetisyan LR, Shaginyan IA et al. Microbiological Diagnosis Algorithm for Chronic Lung Infection in Patients with Cystic Fibrosis. *Journal of clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy*. 2014; 16 (4): 312–324. (In Russ.).
- Humphreys H, Peckham D, Patel P et al. Airborne dissemination of *Burkholderia (Pseudomonas) cepacia* from adult patients with cystic fibrosis. *Thorax*. 1994; 49: 1157. doi: 10.1136/thx.49.11.1157.

Об авторах

- Лусине Ремуальдовна Аветисян** – к. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии госпитальных инфекций Национального исследовательского центра эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н. Ф. Гамалеи. 123098 Москва, ул. Гамалеи 18. +7(903)1231611, lusavr@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-9053-2515>.
- Игорь Андроникович Шагинян** – д. м. н., заведующий лабораторией молекулярной эпидемиологии госпитальных инфекций Национального исследовательского центра эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н. Ф. Гамалеи, 123098 Москва, ул. Гамалеи 18, +7(499)1936117, shaginyan@gamaleya.org. <https://orcid.org/0000-0003-2951-1755>.
- Марина Юрьевна Чернуха** – д. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии госпитальных инфекций Национального исследовательского центра эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н. Ф. Гамалеи, 123098 Москва, ул. Гамалеи 18. +7(499)1935594, chernukha@gamaleya.org. <https://orcid.org/0000-0002-2349-8556>.
- Егор Михайлович Бурмистров** – младший научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии госпитальных инфекций Национального исследовательского центра эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н. Ф. Гамалеи, 123098 Москва, ул. Гамалеи 18. +7(499)1935594, chetusha2006@gmail.com.
- Ольга Сергеевна Медведева** – младший научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии госпитальных инфекций Национального исследовательского центра эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н. Ф. Гамалеи, 123098 Москва, ул. Гамалеи 18. +7(499)1935594, olgamedw@rambler.ru.
- Екатерина Владимировна Русакова** – д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник научно-организационного отдела Национального исследовательского центра эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н. Ф. Гамалеи, 123098 Москва, ул. Гамалеи 18. +7 (903) 2519610, rusakovaev5@yandex.ru. <http://orcid.org/0000-0002-3561-1499>.
- Екатерина Алексеевна Сиянова** – младший научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии госпитальных инфекций Национального исследовательского центра эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н. Ф. Гамалеи, 123098 Москва, ул. Гамалеи 18. +7(499)1935594, hal-katy@yandex.ru.
- Елена Ивановна Кондратьева** – д. м. н., профессор, руководитель научно-консультативного отдела муковисцидоза Медико-генетического научного центра, 115478 Москва, Москворечье, стр. 1, +7(495) 111-03-03, elenafpk@mail.ru. <http://orcid.org/0000-0001-6395-0407>.
- Александр Григорьевич Чучалин** – д. м. н., академик РАН, заведующий кафедрой госпитальной терапии РНИМУ им. Н. И. Пирогова, 117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1. +7 (495) 434-36-90, rsmu@rsmu.ru.
- Александр Леонидович Гинцбург** – д. б. н., академик РАН, директор Национального исследовательского центра эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н. Ф. Гамалеи, 123098 Москва ул. Гамалеи 18, +7(499) 1933001, gintsburg@gamaleya.org. <http://orcid.org/0000-0002-6182-3866>.

Поступила: 28.06.2019. Принята к печати: 22.01.2020.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- Lusine R. Avetisyan** – Cand. Sci. (Med.), leading researcher of Laboratory of Molecular Epidemiology of Nosocomial Infections of National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after the honorary academician NF Gamaleya, Gamaleya st. 18, Moscow, Russian Federation 123098. +7(903) 1231611, lusavr@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-9053-2515>.
- Marina Yu. Chernukha** – Dr. Sci. (Med.), leading researcher at Laboratory of Molecular Epidemiology of Nosocomial Infections, of National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after the honorary academician NF Gamaleya, Gamaleya st. 18, Moscow, Russian Federation 123098. +7 (499)193-55-94, chernukha@gamaleya.org.
- Igor A. Shaginyan** – Dr. Sci. (Med.), head of Laboratory of Molecular Epidemiology of Nosocomial Infections of National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after the honorary academician NF Gamaleya, Gamaleya st. 18, Moscow, Russian Federation 123098.+7(499)193-61-17, shaginyan@gamaleya.org.
- Egor M. Burmistrov** – junior researcher of Laboratory of Molecular Epidemiology of Nosocomial Infections of National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after the honorary academician NF Gamaleya, Gamaleya st. 18, Moscow, Russian Federation 123098.+7(499)193-55-94, chetusha2006@gmail.com.
- Olga S. Medvedeva** – junior researcher at Laboratory of Molecular Epidemiology of Nosocomial Infections of National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after the honorary academician NF Gamaleya, Gamaleya st. 18, Moscow, Russian Federation 123098.+7(499)193-55-94, olgamedw@rambler.ru.
- Ekaterina V. Rusakova** – Dr. Sci. (Med.), professor, leading researcher of Scientific and Department of National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after the honorary academician NF Gamaleya, Gamaleya st. 18, Moscow, Russian Federation 123098.+7(903)2519610, rusakovaev5@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-3561-1499>.
- Ekaterina A. Siyanova** – junior researcher at Laboratory of Molecular Epidemiology of Nosocomial Infections of National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after the honorary academician NF Gamaleya, Gamaleya st. 18, Moscow, Russian Federation 123098.+7(499)1935594, hal-katy@yandex.ru.
- Elena I. Kondrat'eva** – Dr. Sci. (Med.), professor, head of Scientific Department of Cystic Fibrosis of Medical Genetic Scientific Center, Russian Federation 115478 Moscow, 1 Moskvorechie. +7(499)1370197, elenafpk@mail.ru. <http://orcid.org/0000-0001-6395-0407>.
- Alexandr G. Chuchalin** – Dr. Sci. (Med.), Academic of RAS, head of department of Hospital Therapy of Pirogov Russian National Research Medical University, Ostrovitianov str. 1, Moscow 117997 Russian Federation. +7 (495) 434-36-90, rsmu@rsmu.ru.
- Alexandr L. Gintzburg** – Dr. Sci. (Biol.), Academic of RAS, head of National Research Center of Epidemiology and Microbiology named after the honorary academician N.F. Gamaleya; Gamaleya st. 18, Moscow, 123098 Russian Federation. +7 (499) 1933001, gintsburg@gamaleya.org. <http://orcid.org/0000-0002-6182-3866>

Received: 28.06.2019. Accepted: 22.01.2020.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

Вирус гонконгского гриппа: штрихи к портрету 50 лет спустя и будущая пандемия гриппа

Е. П. Харченко*

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

Резюме

Актуальность. Вирусы подтипа H3N2 отличаются от других типов вирусов гриппа более высокой изменчивостью и патогенностью, часто преобладают в эпидсезонах и вызывая высокую смертность, превышающую ее показатели даже в период пандемий. **Цель.** Выявить особенности некоторых молекулярных характеристик H3N2, которые потенциально могли бы обуславливать высокую изменчивость H3N2 и его доминирование над другими подтипами в эпидсезонах, и обсудить возможную природу будущей пандемии гриппа. **Материалы и методы.** Для компьютерного анализа были использованы доступные в Интернете базы данных первичных структур гемагглютининов (HA) и нуклеопротеинов у штаммов H3N2, H1N1, B\Yamagata(B\yam) и B\Victoria (B\vic), выделенных у человека в эпидсезон гриппа 2009-2019 гг. На основе первичных структур генов гемагглютининов и нуклеопротеинов определяли трансляционный код каждого гемагглютина и нуклеопротеина и существующие в них запреты. Для прослеживания траектории эволюции подтипа H3N2 в последнем десятилетии сравнивали доминантные последовательности смежных эпидсезонов, выявляя произошедшие в них замены. **Результаты.** Выявлено, что H3, по сравнению с H1 и HA у B\yam и B\vic, обладает большим содержанием цистеина, у птиц продолжает еще циркулировать и близкородственный вирусу гонконгского гриппа штамм. Трансляционный код H3 гена содержит наименьшее количество запретов. За последнее десятилетие доминантная последовательность H3 эпидсезонов эволюционировала быстрее, чем доминантная последовательность H1. Нуклеопротеин у вирусов подтипа H3N2 отличался более высоким содержанием лизина и меньшим содержанием аргинина. **Заключение.** Из проведенного сравнения H3N2, H1N1, B\yam и B\vic, можно заключить, что природа менее всего ограничила H3N2 в возможностях изменяться и соответственно лучше адаптироваться изменениям окружающей среды. Вероятно, что последующая пандемия гриппа будет порождена подтипом H1N1, а не подтипом H3N2, и будет также умеренной по количеству инфицированных людей, как и пандемия 2009 г.

Ключевые слова: гонконгский грипп, гемагглютинин, нуклеопротеин, пандемия, прогнозирование
Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Харченко Е. П. Вирус гонконгского гриппа: штрихи к портрету 50 лет спустя и будущая пандемия гриппа. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2020; 19 (1): 24–34. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-1-24-34>.

The Hong Kong Influenza Virus: Treats to the Portrait after 50 Years and the Future Influenza Pandemic

EP Kharchenko**

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

Abstract

Relevance. Of the different subtypes, H3N2 influenza virus subtype has the highest variability and pathogenicity, often dominates in epidemiological seasons and induces high mortality exceeding its rate in pandemic. **Aim** is to identify some features of H3N2 molecular characteristics which could determine its high variability and domination over other subtypes in epidemiological seasons and discuss possible nature of the future influenza pandemic. **Materials and method.** For the computer analysis, the database of the hemagglutinin (HA) and nucleoprotein primary structures of the H3N2, H1N1, B\Yamagata and B\Victoria strains isolated in the influenza epidemiological seasons 2009–2019 were used from the Internet. From the primary structure of their genes it were defined their translational codes. To trace the H3N2 subtype evolution in the last decade we compared the H3 dominant sequences of adjacent seasons to establish their changes. **Results.** It has been indicated that H3, in comparison with H1 and B\Yamagata and B\Victoria hemagglutinins, contains more cysteine and the H3N2 strain very similar to the Hong Kong influenza virus continues to circulate in birds. The H3 gene translation code contains the least number of prohibitions. During last decade the H3 dominant sequence evolves faster than H1 one. The nucleoprotein of H3N2 strains is characterized by more content of lysine and less content of arginine. **Conclusion:** H3N2, H1N1, B\Yamagata and B\Victoria strains one may conclude that least of all the nature restricts H3N2 to evolve and adapt to new hosts. It is likely that the following influenza pandemic will be generated by H1N1 subtype but H3N2 one and also be more mild than the 2019 pandemic.

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

** For correspondence: Eugene P. Kharchenko, Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, leader researcher. +7 904 338-22-80, neuro.children@mail.ru.

Key words: Hong Kong's influenza, hemagglutinin, nucleoprotein, pandemic, prediction

No conflict of interest to declare.

For citation: Kharchenko EP. The Hong Kong Influenza Virus: Treats to the Portrait after 50 Years and the Future Influenza Pandemic. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2020; 19 (1): 24–34 (In Russ.). [https://doi: 10.31631/2073-3046-2020-19-1-24-34](https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-1-24-34).

Введение

В современной истории 2018–2019 гг. ознаменовались двумя печальными памятным датами: минуло 100 лет после одной из опустошительных пандемий гриппа, унесшей более 50 млн человеческих жизней и получившей название «испанского гриппа», и 50 лет после другой («гонконгской») пандемии гриппа, вызванной подтипом H3N2. В отличие от пандемических штаммов 1918 (H1N1) и 1957 (H2N2) гг, с возникновения в 1968 г. (в результате реассортации подтипа H2N2, воспринявшего птицеподобные H3 и PB1) вируса гонконгского гриппа (ВГГ) подтип H3N2 по прошествии пандемии не исчезал из циркуляции в человеческой популяции, и на протяжении полувека без его участия не обходилась ни одна очередная сезонная эпидемия гриппа.

В последних двух десятилетиях в сезонных эпидемиях гриппа циркулируют штаммы подтипов H1N1 и H3N2 и штаммы обеих линий типа В, и среди них штаммы H3N2 отличаются более высокой изменчивостью и патогенностью, часто превалируя в эпидсезонах и вызывая высокую смертность, даже выше чем в период пандемий. Так в США в эпидсезон гриппа 2014–2015 гг. умерло 56 000 человек, а в эпидсезоне 2017–2018 гг. – 80 000 (максимальное число случаев смерти за последние 40 лет) [1]. Ведущая причина высокой смертности от гриппа – инфицирование вирусом H3N2, что связывают с наиболее низкой эффективностью используемых вакцин в отношении этого подтипа.

Выделяют несколько факторов, определяющих уровень эпидемичности вирусов гриппа, например, их трансмиссивность, инфективность, клеточный тропизм, продуктивная репликация, иммуногенность или патогенность, и каждый из них связан со сложной совокупностью молекулярных характеристик вируса. Можно ли для вирусов подтипа H3N2 выделить такие из них, которые существенно отличают его от подтипа H1N1 и типа В и потенциально определяли бы особенности хотя бы отдельных упомянутых факторов, влияющих на проявление уровня эпидемичности H3N2 ?

Классический подход для поиска ответа на поставленный вопрос основывается на сравнительном анализе молекулярных характеристик вирусов, выделенных в последовательности эпидсезонов. Трудности реализации такого подхода заключаются в непропорциональной представленности штаммов по эпидсезонам, особенно тех, что предшествуют открытию нового поколения секвенирования

нуклеиновых кислот и пандемии гриппа 2009 г., послужившей мощным стимулом для создания базы данных по молекулярным характеристикам вирусов гриппа. Однако даже на фоне этой информационной недостаточности оказалось возможным проследить изменения некоторых молекулярных характеристик H3N2 и выделить некоторые различия между штаммами H3N2, H1N1, В\Yamagata(В\yam) и В\Victoria (В\vic), которые потенциально могли бы обуславливать высокую изменчивость H3N2 и его доминирование над другими подтипами в эпидсезонах. Более того, эти данные послужили стимулом для гипотезирования относительно природы будущей пандемии гриппа.

Цель данной статьи – показать особенности подтипа H3N2 в сравнении с другими вирусами гриппа и обсудить возможную природу будущей пандемии гриппа.

Материалы и методы

В анализ были включены 25 782 штамма подтипа H3N2 с известной первичной структурой HA, выделенные от человека в эпидсезонах с 2009 по 2019 гг. и единичные данные по штаммам H3N2 с 1968 г. по 2008 г. Источником первичных структур HA служила общедоступная в Интернете база данных по гриппу (<http://www.platform.gisaid.org>). Из составленной выборки штаммов отсеивались штаммы со вставками, делециями или неидентифицированными аминокислотами в первичной структуре HA, а также штаммы с резко отличающейся его структурой и идентичные по HA штаммы из одного и того же источника. Последние составляли подавляющую часть исключаемых из анализа данных. После фильтрации численность выборок штаммов по эпидсезонам снижалась примерно на 80–90%. Аналогичный анализ был выполнен со штаммами подтипа H1N1, В\Yamagata(В\yam) и В\Victoria (В\vic), выделенными в разные годы.

С помощью компьютерного анализа определяли аминокислотный состав HA и количество потенциальных сайтов гликозилирования в них, а также аминокислотный состав нуклеопротеинов (NP) (табл. 1).

Для прослеживания траектории эволюции HA подтипов H3N2 и H1N1 в последнем десятилетии сравнивали их доминантные последовательности смежных эпидсезонов, выявляя произошедшие в них замены (табл. 2). С этой целью для каждого эпидсезона последнего десятилетия строились инвариантная и доминантная

Original Articles

Таблица 1. Аминокислотный состав нуклеопротеинов разных подтипов вируса гриппа
Table 1. Amino acid compositions in the nucleoproteins of various influenza virus subtypes

Штамм/Strain	K	R	H	D	E	P	C	L	I	V	A	Y	W	F	G	M	N	Q	S	T
----- H3N2 -----																				
Hong Kong/01/1968	24	46	5	24	36	18	6	32	27	22	41	15	6	17	41	26	27	21	39	25
Texas/JMM_60/2012	24	46	7	23	36	17	6	33	28	21	38	14	6	17	43	23	27	20	42	27
swine/Brazil/365-11-7/2011	21	50	7	22	37	16	6	32	29	25	39	13	6	17	42	23	26	21	40	26
swine/Ohio/OH-17-25426/2017	22	49	7	22	37	16	6	34	29	24	40	13	6	18	42	21	26	21	40	25
mallard/Ohio/17OS1802/2017	15	55	6	21	37	16	6	32	30	22	39	14	6	18	42	24	26	22	39	28
duck/France/161005/2016	15	55	6	20	38	16	6	32	28	24	39	14	6	18	42	24	25	22	40	27
----- H1N1 -----																				
Brevig Mission/1/18	16	54	6	22	37	17	6	30	31	22	39	15	6	17	41	25	25	21	40	28
California/04/2009	21	50	7	23	36	16	6	32	28	26	40	13	6	17	42	23	26	21	40	25
California/102/2015	21	50	7	23	36	16	6	32	29	25	39	13	6	18	42	22	27	21	38	27
swine/ILLINOIS/01981/2008	22	49	7	22	37	16	6	33	30	24	41	13	6	18	42	21	25	21	41	24
swine/Indiana/A02429806/2019	20	51	7	22	37	16	6	32	28	24	40	13	6	17	41	24	26	21	40	27
mallard/Nova Scotia/00346/2010	14	54	6	21	35	16	6	32	29	23	38	13	6	18	39	22	27	20	36	26
mallard/Alberta/439/2017	14	54	6	21	35	16	6	31	29	23	38	13	6	18	39	23	27	20	36	26
----- В тип -----																				
B\vic/Louisiana/16/2019	50	31	5	35	29	25	5	37	38	33	45	13	1	22	45	28	26	18	39	35
B\vic/Germany/9318/2019	50	31	5	35	29	25	5	37	37	32	46	13	1	22	45	28	26	18	39	36
B\yam/Hong Kong/1411/2018	50	31	4	35	29	25	5	37	38	32	45	14	1	22	45	27	26	18	39	37
B\yam/England/7445/2018	50	31	4	35	29	25	5	37	38	32	45	14	1	22	45	27	26	18	39	37

H5N1/CAMBODIA/W0112303/2012	14	56	7	21	37	16	6	32	29	24	40	14	6	18	40	23	28	21	39	27
H7N9/Fujian/02151/2017	15	55	6	21	37	16	6	32	29	23	40	13	6	18	41	24	29	22	38	27
H9N2/Guangdong/MZ058/2016	14	56	6	21	37	16	6	32	29	24	40	13	6	18	41	23	28	22	39	27

последовательности из 566 позиций (длина HA), что подробно описано в предыдущих наших публикациях [2,3], и здесь приводится краткое изложение процедуры. Первоначально для каждой вариабельной позиции инвариантной цепи HA эпидсезона определяли все аминокислотные замены и их частоты, выявленные во всей выборке штаммов, выделенных и секвенированных с 1 октября предыдущего года по 1 февраля последующего года. Следующий этап состоит в размещении конкретных аминокислот в вариабельных позициях между инвариантными блоками. По каждой вариабельной позиции частоты встречаемости замещающих аминокислот

резко отличаются, что упрощает процедуру достраивания аминокислотных последовательностей между консервативными позициями, поскольку отпадает необходимость расчета вероятности нахождения конкретной аминокислоты в исследуемой позиции и вероятность соседства ее с другой. Аминокислота с наибольшей частотой встречаемости в ряду замен для конкретной позиции в первичной структуре HA названа нами как доминантная, и так как сам процесс восстановления первичной структуры HA возможного вакцинного штамма построен на заполнении инвариантной цепи доминантными аминокислотами, то построенная цепь HA названа также доминантной (далее

Таблица 3. Отличия по числу аминокислот внутренних белков некоторых штаммов вируса гриппа от матриц инвариантности пандемических штаммов
Table 3. Differences in the number of amino acids of the internal proteins of some strains of the influenza virus from the matrix of invariance of pandemic strains

Штамм/Strain	Внутренние белки/Internal proteins								НЗ
	M1	M2	NP	PB1	PB2	PA	NS2	Σ	
H3N2Hong Kong/01/1968	0	0	0	0	0	0	0	0	0
H3N2 A/Hong Kong/45/80	5	2	1	0	6	2	0	16	44
H3N2 A/Shanghai/24/1990	7	3	0	0	10	7	0	27	54
H3N2 A/NewYork/150/2000	10	8	0	2	9	8	0	37	67
H3N2 Netherlands 2003	10	6	1	3	10	9	1	40	68
H3N2 A/BACNINH/N52/2007	13	9	3	3	10	10	1	49	73
H3N2 A/BOSTON/1/2008	14	6	1	4	10	9	0	44	72
H3N2 A/ALABAMA/WRAIR1242P/2009	13	7	1	5	13	10	0	49	72
H3N2 A/Victoria/361/2011	15	7	1	4	13	9	1	50	79
H3N2 A/BOSTON/DOA94/2012	14	7	1	7	13	9	1	52	74
A/Texas/JMM_60/2012	14	7	0	6	13	11	1	52	75
H3N2/Wisconsin/02/2015	15	7	1	4	12	10	2	51	80
Minnesota/01/2015	14	7	1	4	12	11	1	50	80
swine/Guangdong/L23/2010	12	2	4	3	7	9	0	37	32
A/duck/Hokkaido/W144/2017	2	0	3	2	0	4	0	11	14

ради краткости она будет именоваться как «доминантная последовательность HA»).

С целью выяснить, произошло ли вытеснение исходного ВГГ его потомками либо модифицированный ВГГ по-прежнему циркулирует в природе, были проанализированы отличия по числу аминокислот внутренних белков некоторых штаммов вируса гриппа H3N2 человека, свиньи и птиц от матриц инвариантности внутренних белков пандемических штаммов (табл. 3). Последние были построены на основе обучающей выборки пандемических штаммов (ПШ), включавшей H1N1 A/Brevig Mission/1/18, H1N1 A/USSR/90/1977, H1N1 A/California/08/2009, H2N2 A/Japan/305/1957 и H3N2 A/Aichi/2/1968. Путем сравнения аминокислотных последовательностей внутренних белков пяти ПШ обучающей выборки для каждого белка выводили матрицу инвариантности [4]. Были определены также отличия HA циркулирующих штаммов H3N2 от HA ВГГ (см. табл. 2).

С помощью специальной компьютерной программы по данным нуклеотидных последовательностей вирусных генов HA определяли трансляционный код транслируемых с них белков HA (рис. 1).

В статье используется международный код аминокислот: А – аланин, С – цистеин, D – аспарагиновая кислота, Е – глутаминовая кислота, F – фенилаланин, G – глицин, H – гистидин, I – изолейцин, K – лизин, L – лейцин, M – метионин, N – аспарагин, P – пролин, Q – глутамин, R – аргинин, S – серин, T – треонин, V – валин, W – триптофан,

Y – тирозин. Для обозначения нуклеиновых оснований используется следующая аббревиатура: А – аденин, Г – гуанин, Ц – цитозин, Т – тимин.

Результаты и обсуждение

Глобальная циркуляция вирусов гриппа в 2000–2012 гг., как показывает анализ, существенно различается у вирусов подтипа H1N1 и обеих линий типа В и вирусов H3N2. В то время как генетические варианты H3N2 не персистируют локально между сезонными эпидемиями и распространяются из восточной и юго-восточной Азии, генетические варианты штаммов H1N1 и обеих линий В персистируют в течение нескольких сезонов и проявляют сложную глобальную динамику, при этом восточная и юго-восточная Азия играет ограниченную роль в распространении новых вариантов. Менее частое глобальное перемещение штаммов H1N1 и обеих линий В совпадает с их более медленной скоростью антигенной эволюцией, большим инфицированием молодых и с меньшими и менее частыми эпидемиями по сравнению с вирусами H3N2 [5]. При культивировании вакцинных штаммов вирусов гриппа на куриных эмбрионах адаптация к ним вирусов связана с возникновением мутаций в их HA, что снижает эффективность получаемых вакцин, причем наиболее слабой оказывается вакцина для подтипа H3N2 из-за изменений, в частности, в НЗ.

Перечисленные особенности подтипа H3N2 потенциально могут быть обусловлены его НЗ и NP.

Original Articles

Таблица 3 . Аминокислотный состав гемагглютининов разных подтипов вируса гриппа и число потенциальных сайтов гликозилирования в них
Table 3. Amino acid compositions in the HA of various influenza virus subtypes and the number of the potential glycosyl sites

Штамм/strain	K	R	H	D	E	P	C	L	I	V	A	Y	W	F	G	M	N	Q	S	T	NG
----- H3N2 -----																					
Hong Kong/01/1968/	30	27	11	32	29	20	18	44	46	30	28	18	12	22	45	9	42	23	40	40	7
Netherlands/10002/2019/	37	27	11	30	28	20	19	44	50	25	30	18	11	21	43	8	44	24	44	32	11
California/11/2019/	37	27	12	30	28	20	18	43	52	24	30	20	11	21	42	8	43	24	44	32	13
swine/Kansas/015252/2009/	36	24	12	31	25	18	18	43	44	31	31	22	12	22	42	9	42	26	42	36	8
swine/Korea/CY03-18/2012/	35	25	12	31	27	18	19	42	48	29	29	22	12	22	41	9	43	26	41	35	8
mallard/Ohio/170S1804/2017/	29	28	11	31	30	20	20	40	45	30	29	18	12	23	44	10	44	24	39	39	6
duck/Hokkaido/W144/2017/	29	28	11	33	29	20	18	41	46	30	30	18	12	23	45	9	44	24	37	39	6
----- H1N1 -----																					
California/07/2009/	42	18	15	26	35	20	15	46	37	36	34	27	10	19	40	7	41	15	47	36	8
Hong Kong/2272/2018/	42	19	15	24	35	19	15	46	34	38	33	27	10	19	40	7	45	16	41	41	9
Sweden/4/2019/	42	19	15	27	34	20	15	46	35	38	32	27	10	19	40	7	43	16	40	41	9
----- B тип -----																					
B\vic/Louisiana/16/2019	38	19	17	25	31	27	16	55	38	36	42	15	6	15	53	11	34	15	41	48	11
B\vic/Germany/9318/2019	39	19	18	25	31	27	16	55	39	36	42	14	6	15	53	11	32	15	41	48	12
B\yam/Hong Kong/1411/2018	39	20	14	29	28	28	16	56	36	37	43	17	6	15	51	12	31	17	42	47	11
B\yam/England/7445/2018	39	20	14	29	28	28	16	56	36	37	43	17	6	15	51	12	31	17	42	47	11

Примечание: NG – число потенциальных сайтов гликозилирования
 Note- the number of potential glycosyl sites

Поэтому рассмотрим подробнее их характеристики и обратимся сначала к данным таблиц 1–3. В таблице 2 представлен для сравнения аминокислотный состав HA отдельных штаммов H3N2, H1N1, B\yam и B\vic и количество потенциальных сайтов гликозилирования в них. Поскольку длина у H1 и H3 одинакова, то для выяснения наиболее важных для их структуры аминокислот были построены инвариантные последовательности и произведен подсчет в них аминокислот. Число инвариантных позиций у H1 составляет 175, а у H3 – 195. Если принять эти инвариантные позиции как структурообразующие, то H1 превосходит H3 по возможностям возникновения большего разнообразия его первичной структуры. Наибольшая же доля представленности в инвариантных последовательностях обоих

HA сохранена у цистеина. Его роль, как известно, важна в формировании третичной и четвертичной структуры белков и их стабилизации за счет образования дисульфидных связей. В H3, по сравнению с HA у H1N1, B\yam и B\vic, на 2–3 остатка цистеина больше, что может обеспечивать тримеру H3 в вирионе большую стабильность, допуская большую вариабельность в областях молекулы H3 между остатками цистеинов и большую, чем у H1, скорость изменения H3.

Отличается H3 от H1 и высоким содержанием потенциально возможных сайтов гликозилирования: 11–13 у H3 и 8–9 у H1 (см. табл. 2). Возникновение и исчезновение сайтов гликозилирования, как и вариабельность их позиций в молекуле H3 от одного эпидсезона к другому

Рисунок 1 . Трансляционный код гемагглютининов разных подтипов вирусов гриппа
Figure 1. The hemagglutinin translation code of HA in various influenza virus subtypes

A/JAPAN/7163/2018/ H3N2 H3							A/California/158/2019/H1N1 H1								
TCT S	5	TGT C	9	TTT F	9	TAT Y	7	TCT S	8	TGT C	9	TTT F	7	TAT Y	14
TCC S	5	TGC C	9	TTC F	13	TAC Y	13	TCC S	3	TGC C	6	TTC F	12	TAC Y	13
TCA S	13	TGA Z	1	TTA L	3	TAA Z	0	TCA S	17	TGA Z	0	TTA L	3	TAA Z	1
TCG S	0	TGG W	11	TTG L	12	TAG Z	0	TCG S	1	TGG W	10	TTG L	11	TAG Z	0
ACT T	13	AGT S	7	ATT I	16	AAT N	26	ACT T	9	AGT S	4	ATT I	16	AAT N	26
ACC T	3	AGC S	13	ATC I	16	AAC N	17	ACC T	3	AGC S	7	ATC I	9	AAC N	17
ACA T	13	AGA R	12	ATA I	19	AAA K	27	ACA T	27	AGA R	15	ATA I	0	AAA K	26
ACG T	4	AGG R	10	ATG M	8	AAG K	11	ACG T	2	AGG R	4	ATG M	7	AAG K	16
CCT P	6	CGT R	0	CTT L	9	CAT H	6	CCT P	3	CGT R	0	CTT L	3	CAT H	7
CCC P	4	CGC R	0	CTC L	2	CAC H	6	CCC P	3	CGC R	0	CTC L	5	CAC H	8
CCA P	7	CGA R	3	CTA L	7	CAA Q	18	CCA P	9	CGA R	0	CTA L	10	CAA Q	8
CCG P	3	CGG R	1	CTG L	10	CAG Q	6	CCG P	5	CGG R	0	CTG L	14	CAG Q	8
GCT A	9	GGT G	9	GTT V	11	GAT D	15	GCT A	6	GGT G	8	GTT V	7	GAT D	13
GCC A	8	GGC G	6	GTC V	2	GAC D	15	GCC A	8	GGC G	5	GTC V	6	GAC D	14
GCA A	11	GGA G	18	GTA V	7	GAA E	16	GCA A	16	GGA G	14	GTA V	17	GAA E	25
GCG A	2	GGG G	9	GTG V	5	GAG E	11	GCG A	16	GGA G	14	GTA V	17	GAA E	25

B/Vic/LOUISIANA/16/2019 HA							B/Yam/ENGLAND/7445/2018 HA								
TCT S	12	TGT C	3	TTT F	7	TAT Y	4	TCT S	12	TGT C	5	TTT F	9	TAT Y	9
TCC S	7	TGC C	13	TTC F	8	TAC Y	11	TCC S	5	TGC C	11	TTC F	6	TAC Y	8
TCA S	11	TGA Z	0	TTA L	9	TAA Z	1	TCA S	12	TGA Z	0	TTA L	6	TAA Z	1
TCG S	1	TGG W	6	TTG L	8	TAG Z	0	TCG S	1	TGG W	6	TTG L	12	TAG Z	0
ACT T	10	AGT S	4	ATT I	14	AAT N	19	ACT T	9	AGT S	7	ATT I	13	AAT N	13
ACC T	13	AGC S	6	ATC I	3	AAC N	15	ACC T	12	AGC S	5	ATC I	5	AAC N	18
ACA T	25	AGA R	12	ATA I	21	AAA K	23	ACA T	25	AGA R	12	ATA I	18	AAA K	28
ACG T	0	AGG R	5	ATG M	11	AAG K	15	ACG T	1	AGG R	6	ATG M	12	AAG K	11
CCT P	9	CGT R	0	CTT L	6	CAT H	12	CCT P	13	CGT R	0	CTT L	10	CAT H	9
CCC P	7	CGC R	0	CTC L	14	CAC H	5	CCC P	4	CGC R	0	CTC L	11	CAC H	5
CCA P	11	CGA R	2	CTA L	7	CAA Q	11	CCA P	10	CGA R	1	CTA L	11	CAA Q	15
CCG P	0	CGG R	0	CTG L	11	CAG Q	4	CCG P	1	CGG R	1	CTG L	6	CAG Q	2
GCT A	12	GGT G	9	GTT V	10	GAT D	16	GCT A	19	GGT G	8	GTT V	10	GAT D	15
GCC A	9	GGC G	5	GTC V	8	GAC D	9	GCC A	4	GGC G	6	GTC V	6	GAC D	14
GCA A	19	GGA G	28	GTA V	11	GAA E	24	GCA A	18	GGA G	27	GTA V	9	GAA E	23
GCG A	2	GGG G	11	GTG V	7	GAG E	7	GCG A	2	GGG G	10	GTG V	12	GAG E	5

(из-за более высокой ее мутабельности) обесценивают ранее сформировавшийся иммунитет к H3N2 и порождают несоответствие циркулирующих в новом эпидсезоне штаммов вакцинному штамму. Хотя в HA штаммов B\yam и B\vic число потенциальных сайтов гликозилирования приближается к таковому у H3, позиции их в молекуле HA из-за меньшей его мутабельности более стабильны, что порождает более длительный иммунитет к ним.

Другим источником большей вариабельности H3 может служить особенности его трансляционного кода. (Под последним понимается вовлеченность триплетов генетического кода в кодировании конкретного белка.) На рисунке 1 представлены типичные картины трансляционных кодов отдельных штаммов H3N2, H1N1, B\yam и B\vic. Разным первичным структурам HA этих штаммов, естественно, соответствуют разные картины вовлеченности триплетов в кодирование их аминокислот и разные ограничения. В случае H3 запреты для всех штаммов H3N2 связаны с триплетом CGT и CGC, кодирующими аргинин, а запрет на использование триплетом TCG, кодирующего серин, отмечен лишь у некоторых штаммов. Как было выявлено ранее [6], в случае H1

проявляется запрет на использование всего квартета триплетов с корнем CG, кодирующих аргинин.

Следствием такого запрета в трансляционном коде для H1 будут соответственно ограничения на замены по 8 аминокислотам: глицина, триптофана, цистеина, серина (в случае кодирования его кодонами с корнем AG), пролина, лейцина (в случае кодирования его кодонами с корнем CT), гистидина и глутамина. Для HA у B\Vic запрещенной оказывается другая совокупность триплетов: CGT, CGC и CGG, кодирующие аргинин, ACG, кодирующий треонин, и CCG, кодирующий пролин. Запреты на большее число разных триплетов в трансляционном коде HA у B\Vic создают еще большие, чем у H1, препятствия изменению его первичной структуры, поскольку они распространяются и на аланин, серин, метионин и лизин. Поэтому HA у B\Vic наиболее консервативен, по сравнению с другими подтипами вируса гриппа. У HA штаммов другой линии вирусов типа B (B\yam) запрет только на использование триплетов CGT и CGC, кодирующих аргинин. Однако при меньшем, чем у H3, содержании в его структуре цистеина, потенциально он будет больше ограничен в возможностях изменяться, т. е. его структура

Original Articles

более консервативна. Остается загадкой, какие механизмы у разных подтипов и типов вируса гриппа поддерживают запреты на использование в трансляционном коде HA разных сочетаний триплетов. Таким образом, два независимых фактора – разное содержание цистеина в первичных структурах HA и различные сочетания запретов в их трансляционном коде – объясняют большую изменчивость первичной структуры H3.

Ранее в поисках подходов распознавания пандемических штаммов вирусов гриппа А по молекулярным характеристикам было показано, что их внутренние белки [белки полимеразного комплекса (PB1, PB2 и PA), NP, матриксные белки (M1 и M2) и неструктурный белок 2 (NS2)] характеризуются постоянством числа, позиций определенных аминокислот и наличием блоков протяженных инвариантных последовательностей. Последние были обозначены как паттерны инвариантности внутренних белков и использованы для безошибочного идентифицирования пандемических штаммов. Разделенные по срокам их возникновения десятками лет и отличающиеся составом подтипов HA и нейраминидаз (NA), пандемические штаммы имеют сильное сходство по внутренним белкам, образуя особое подмножество, от которого в разной степени «отдалены» непандемические штаммы [4]. Как отмечалось выше, в отличие от вируса H1N1, подтип H3N2, возникнув как пандемический в 1968 г, в течение полувека постоянно циркулирует в человеческой популяции. Представляется интересным выяснить, насколько штаммы H3N2 последних эпидсезонов эволюционировали от ВГГ либо модифицировались в пределах изменений, характерных для эпидсезонов, циркулирует ли ВГГ по-прежнему в природе. Поскольку ВГГ является пандемическим, то нами были проанализированы отличия внутренних белков некоторых штаммов вируса гриппа H3N2 человека, свиньи и птиц от матриц инвариантности пандемических штаммов и их HA от HA ВГГ. В таблице 3 приведены данные по отдельным штаммам H3N2 человека, выделенным в разные годы. Они свидетельствуют о том, как постепенно накапливались изменения во внутренних белках вируса и в самом H3, достигнув максимума изменений примерно к 2012 г. Меньшие изменения претерпели белки вирусов H3N2 свиньи, но у птиц циркулируют штаммы H3N2 с различной степенью родства к ВГГ и в их числе штаммы, очень близкие к ВГГ. Включенный в таблицу 3 птичий штамм A/duck/Hokkaido/W144/2017/H3N2 отличается в общей сложности от матриц инвариантности всех внутренних белков ВГГ всего по 11 позициям, обнаруживая идентичность по белкам M2, PB2 и NS2. Его HA отличается от HA ВГГ по 14 позициям. Если учесть, что в эпидсезоне различия HA штаммов одного и того же подтипа могут затрагивать до 30 позиций, то выявленные различия HA штамма A/duck/Hokkaido/W144/2017/H3N2 от HA ВГГ и малые отличия его внутренних белков от матриц

инвариантности внутренних белков пандемических штаммов можно считать как проявления вариации ВГГ в пределах эпидсезона и рассматривать этот штамм как переживающий на протяжении полувека близкородственный потомок ВГГ. То, что он персистирует в дикой природе, в частности у птиц, а не у человека или свиньи, можно было бы объяснить отсутствием у первых селективного давления вакцинации, регулярно используемой у вторых. При легкости возникновения реассортантов между штаммами одного и того же подтипа и ведущими свое происхождение от общего предка не исключает возможность возникновения в природе новых штаммов H3N2 с HA от штаммов, близкородственных к ВГГ. Наиболее чувствительными к таким реассортантам будут дети, а резистентными – старшее поколение, подвергавшееся ранее контакту с ВГГ.

В числе потенциальных факторов, определяющих трансмиссивность и патогенность вирусов гриппа, априорно можно выделить скорость транскрипции фрагментов их генома, которая зависит также от диссоциации белка NP от РНК в составе рибонуклеопротеинов (РНП). Молекулы NP обеспечивают упаковку РНК в РНП в составе вириона, формируя остов, вокруг которого обвивается двойная спиральная структура РНК с антипараллельными ветвями. Фосфатные группы РНК взаимодействуют с NP, а ее нуклеотидные основания экспонированы наружу. Конформация фрагмента РНК в РНП будет определяться пространственной укладкой NP и составом его основных аминокислот (лизина, аргинина и гистидина).

Хотя все структурные белки вирусов гриппа, по сравнению с поверхностными белками HA и NA, характеризуются выраженной эволюционной консервативностью, в структуре NP следует ожидать проявления изменений, связанных с особенностями хозяина, так как процессы репликации и транскрипции, сопряженные с диссоцированием NP от РНК, имеют температурный оптимум, детерминированный температурой тела конкретного вида животного, под которую адаптируется аминокислотный состав NP циркулирующего в нем штамма вируса гриппа. У человека температура тела равна 36,6 °С, у свиней – 38–40 °С, а у птиц – 42,5 °С.

Более высокая температура тела птиц, по сравнению с человеком, должна бы влиять на прочность комплекса РНК-NP в вирионах, и одним из молекулярных механизмов адаптации вирусов гриппа в организме птиц могло бы быть изменение состава основных аминокислот, в частности аргинина и лизина, имеющих существенно отличные потенциалы ионизации и, соответственно, разную силу взаимодействия с фосфатными группировками РНК в составе РНП. Преобладание аргинина придает за счет его гуанидиновой группировки молекуле NP более высокий положительный заряд и обуславливает более сильное электростатическое взаимодействие с молекулами РНК, а значит,

более высокую термостабильность РНП вирусов. Опираясь на эти предпосылки, нетрудно предвидеть, что для NP у вирусов птиц подтипов H3N2 и H1N1 должно быть, по крайней мере, более высокое, по сравнению с этими подтипами человека, содержание аргинина, что подтверждается данными таблицы 1. Исключением является вирус испанского гриппа – виновник пандемии гриппа 1918 г., обладавший NP птичьего происхождения и связанной, по-видимому, с этим высокой вирулентностью [6].

Эволюции NP, являющегося высоко консервативным белком, проявляются преимущественно в синонимичных заменах заряженных аминокислот. При неизменности сумм соответственно положительно (лизина, аргинина, гистидина) и отрицательно (глутаминовой и аспарагиновой кислот) заряженных аминокислот и постоянстве их положения в первичной структуре при адаптации к тому или иному виду менялись количественные соотношения в парах лизин/аргинин и глутаминовая кислота/аспарагиновая кислота, независимо от подтипа их HA и NA. У всех вирусов гриппа типа A в NP содержание аргинина значительно выше, чем лизина. В других вирионных белках (даже в PB1, PB2 и PA, отличающихся противоположной по суммарному заряду полярностью) птичьих и человеческих штаммов вирусов гриппа таких сдвигов в содержании основных аминокислот не выявлено.

Особенности NP проявились как у подтипов H3N2 и H1N1 человека, так и у вирусов обеих линий B (см. табл. 1). По сравнению с NP штаммов H1N1 в NP штаммов H3N2 содержится больше лизина, чем аргинина, при одинаковой сумме этих аминокислот (70–71) у обоих подтипов. В противоположность вирусам подтипов H3N2 и H1N1 в NP вирусов типа B суммарное количество лизина и аргинина выше на 10–11 остатков и содержание лизина значительно преобладает над аргинином. Суммарное значение pK (потенциала ионизации) для всех остатков лизина и аргинина в NP штаммов вирусов гриппа типа B оказывается наибольшим, а для штаммов подтипа H3N2 – наименьшим, т. е. у вирусов H3N2 связь NP с РНК слабее и процессы репликации и транскрипции их геномов потенциально должны протекать быстрее.

Из проведенного сравнения H3N2, H1N1, B_{уат} и B_{vic}, можно заключить, что природа менее всего ограничила H3N2 в возможностях изменяться и соответственно лучше адаптироваться к изменениям окружающей среды. Если в пандемии 1957 г. и 1968 г. подтип H1N1 был вытеснен из циркуляции в человеческой популяции, то с пандемией 2009 г., вызванной новым штаммом H1N1, подтип H3N2 продолжал циркулировать в последующих эпидсезонах. Новым пандемическим штаммом H1N1 в эпидсезоне 2009–2010 гг. были «изгнаны» лишь штаммы H1N1, циркулировавшие в предшествующих пандемии эпидсезонах. Трудно согласиться с объяснением этого изгнания, как и вытеснения в 1957 г.

пандемическим штаммом H2N2 сезонных штаммов H1N1, активированием пандемическим штаммом В-клеток памяти против родственного им стебля HA [7], т. е. проявлением феномена «первородного греха», связанного с реципрокными эффектами повторного инфицирования вирусом гриппа и иммунной памятью о предшествующих инфицированиях и/или вакцинациях [8]. Этим феноменом лучше объяснить, как это будет отмечено ниже, умеренную патогенность пандемического вируса H1N1 2009 г, ибо при родстве HA2 областей HA пандемического штамма и существовавших до его появления сезонных штаммов H1N1 индуцированные антитела должны бы узнавать и HA (хотя бы его HA2 область) пандемического штамма, ослабляя его инфективность и трансмиссивность.

Наличие у H3N2 выявленных особенностей его HA и NP, потенциально способных обеспечить по сравнению с H1N1, B_{уат} и B_{vic} более высокую изменчивость и более быструю репликацию не означают возможность лидирования H3N2 во всех эпидсезонах, поскольку ему противостоит формирующийся коллективный иммунитет населения. Кроме того возможность распространения его доминирующего штамма в текущем эпидсезоне будут определяться такими природными факторами, как, например, влажность и температура окружающей среды. В таблице 4 приведены данные сравнения доминирующих последовательностей H3 смежных эпидсезонов. Если сопоставить их со сводными данными лабораторных анализов по идентификации возбудителей гриппа за последнее десятилетие, представленными на сайте Всемирной организации здравоохранения, то доминирование H3N2 над H1N1 в эпидсезонах коррелирует с возникновением в доминирующей последовательности H3 большого числа мутаций. Примечательно, что доминирующие последовательности H3 претерпевали в разной степени изменения и за десятилетие общее количество изменений в них превышало в 2,3 раза количество замен в доминирующих последовательностях H1. Однако появление большого числа изменений в доминирующей последовательности HA текущего эпидсезона не обязательно является результатом возникновения мутаций в доминирующей последовательности HA предшествующего сезона. В природе в каждом эпидсезоне социркулирует огромное множество штаммов с варьирующей структурой HA, с несколькими доминирующими одновременно штаммами, а также с еще большим количеством субдоминирующих штаммов. Поэтому выявление в доминирующей последовательности HA нового эпидсезона значительного числа новых изменений может быть результатом перераспределения ролей, в частности из-за того, что субдоминирующий штамм прошлого эпидсезона стал доминирующим в новом эпидсезоне, как это произошло в эпидсезоне 2018–2019 гг.

Таблица 4. Сравнение доминантных последовательностей H3 смежных эпидсезонов
Table 4. Comparison of the dominant H3 sequences of adjacent epidemic seasons for the changes in them

Сравниваемые ДП Compared DS	Изменения в ДП H3 Changes in H3 DS
ДП 2009/2010-ДП 2010/2011	D69NY110H
ДП 2010/2011-ДП 2011/2012	N69D H110Y N161S A214S V239I N328S
ДП 2011/2012-ДП 2012/2013	Q49R S61N T64I N294K
ДП 2012/2013-ДП 2013/2014	T144A R158G
ДП 2013/2014-ДП 2014/2015	L19I A144T G158R N160S F175Y K176T N241D Q327H D505N
ДП 2014/2015-ДП 2015/2016	
ДП 2015/2016-ДП 2016/2017	N137K N187K I422V G500E
ДП 2016/2017-ДП 2017/2018	K137N T147K R158K K187N R277Q V422I E500G
ДП 2017/2018-ДП 2018/2019	E78G K108R N137K T144A K147T K158G N187K Q277R H327Q I422V G500E

Большая, по сравнению с H1N1, В\уам и В\vic, изменчивость H3N2 поддерживает социркуляцию в эпидсезоне множества доминирующих и субдоминирующих штаммов H3N2, что осложняет разработку вакцин и формирование иммунитета у населения, поскольку под влиянием вакцинации на протяжении эпидсезона может происходить смена доминирующих штаммов H3N2, что обесценивает эффект вакцинации и падение ее эффективности до низких уровней, приводя к возможности возникновения у одного и того же человека повторного заболевания гриппом в течение эпидсезона.

Сравнивая изменения доминирующих последовательностей H3 штаммов, выделенных в течение годового цикла последовательно с октября до февраля, с февраля до июня и с июня до октября, нами было выявлено, что наибольшие изменения претерпевает доминирующая последовательность H3 штаммов, выделенных с октября до февраля, т.е. в период начала эпидсезона гриппа и вакцинации против него. Из-за высокой мутабельности, изменчивости числа потенциальных сайтов гликозилирования и распределения их по длине молекулы в случае H3 трудно ожидать постоянства локализации эпитопов в HA циркулирующих штаммов и соответствия их таковым вакцинного штамма. По строгим меркам при оценке эффективности вакцинации эпидемиологам следовало бы опираться не столько на серологическую диагностику выделяемых у пациентов штаммов вируса гриппа, а на данные по секвенированию генома выделяемых вирусов, ограничиваясь в минимальном варианте только геном HA.

Многолетние данные по вакцинации против гриппа свидетельствуют о низкой эффективности вакцин против штаммов H3N2. Поэтому сегодня усилия исследователей направлены на создание вакцин широкого спектра действия и обеспечивающих длительную защиту от гриппа. Ранее выявленная нами устойчивость на популяционном

уровне структуры HA и у вирусов подтипа H3N2 [9], проявляющееся в ограниченности изменений доминантных последовательностей HA от одного эпидсезона к другому и сохранении общих протяженных идентичных фрагментов HA большинства штаммов, способных проявлять себя как иммунные эпитопы, позволяет использовать в качестве вакцин доминантные последовательности HA, что потенциально может привести к отказу от регулярной корректировки состава вакцинных штаммов гриппа.

Завершая сравнение вируса гриппа А подтипа H3N2 с другими подтипами, уместно затронуть проблему прогнозирования возбудителя последующей пандемии гриппа. Поскольку пандемии возникают с интервалом 10–40 лет, то в 2020 г. мы уже вступили в стадию увеличения вероятности возникновения новой пандемии гриппа. Прогнозирование включает три вопроса: какой подтип вируса породит пандемию, где и когда. Ограничимся рассмотрением только первого вопроса, предполагая сохранение в природе подтипов H1N1 и H3N2 вируса гриппа А и в обозримом будущем. Участие вирусов типа В в возникновении пандемии исключаются как не вызывавших ранее в истории человечества пандемии гриппа и медленно мутирующих. Подтип H2N2 практически вытеснен из циркуляции в человеческой популяции. Птичьих вирусов гриппа многими исследователями рассматриваются как потенциальная угроза из-за экспериментов, приведших к обретению ими трансмиссивности среди лабораторных животных, но за минувшее столетие ни одна пандемия гриппа не была по времени ассоциирована с эпизоотиями у домашних животных. И хотя для гриппозной инфекции видовые барьеры низки, различия человеческих и птичьих вирусов гриппа по доминированию у них разных субтипов HA и NA, как и особенности первичных структур их внутренних белков, служат высоким барьером для трансмиссии птичьих вирусов от человека человеку и последующей продуктивной

инфекции [10]. Остаются подтипы H1N1 и H3N2. Который из них наиболее вероятно будет причастен к будущей пандемии и какая по характеру (умеренная или сильная по масштабу инфицирования людей) будет эта пандемия?

Для ответа на первую часть этого вопроса обратимся к ранее обнаруженным нами количественным особенностям мутирования HA за последнее десятилетие у подтипов H1N1 и H3N2 разных хозяев, с одной стороны, и различия в изменениях доминантных последовательностей HA у подтипов H1N1 и H3N2, выделенных от человека [9]. Как уже отмечалось выше, HA подтипов H3N2 и H1N1 человека свойственна на популяционном уровне устойчивость структуры, что проявляется в ограниченности изменений доминантных последовательностей HA от одного эпидсезона к другому. Это позволяет предполагать невозможность возникновения пандемического штамма в самой человеческой популяции. У подтипов H3N2 и H1N1, хозяевами которых являются свиньи и птицы, изменения в HA происходят со значительно большей скоростью. Поэтому наиболее реалистичным представляется возникновение нового пандемического штамма как реассортанта с новой комбинацией генов, среди которых ген HA будет обязательно заимствован не у вирусов человеческого происхождения, а у штаммов свиного или птичьего происхождения, как это происходило в минувшем столетии с тремя пандемиями после пандемии «испанки».

Поскольку у подтипа H3N2 в эпидсезонах более высокая частота изменения доминантных последовательностей HA (в 2,3 раза), чем у подтипа H1N1, иммунная память в человеческой популяции формируется к большему числу вариаций структуры H3, чем к H1. С другой стороны, H1 эволюционирует медленнее, но обладает потенциалом формировать большее число вариаций его первичной структуры, так как число инвариантных (структурообразующих) позиций в его молекуле меньше, чем у H3. Поэтому иммунная память в человеческой популяции сформирована к меньшему числу вариаций H1, чем H3, что увеличивает шансы нового реассортантного H1N1 стать пандемическим штаммом. И это предположение подкрепляется возникновением в 2009 г. пандемического штамма именно подтипа H1N1 на фоне циркуляции сезонных штаммов H1N1, которые быстро были им вытеснены, и штаммов H3N2. Таким образом, меньшая скорость изменения H1, большее число вариаций его структуры и иммунная история человеческой популяции позволяют предполагать, что виновником следующей пандемии будет подтип H1N1.

Какой же по характеру (умеренной или сильной по масштабу инфицирования людей) будет будущая пандемия, вызванная подтипом H1N1? Для ее прогнозирования обратимся к данным по изменению числа инфицированных в четырех последних

пандемиях гриппа. Их приблизительные оценки представляют собой ряд уменьшающихся значений: 1 млрд, 0,5 млрд до 0,5 млрд и > 100 млн человек соответственно для пандемий «испанки» (H1N1), азиатского гриппа (H2N2), гонконгского гриппа (H3N2) и свиного гриппа (H1N1) [11]. Не принижая возраставшей от одной пандемии к другой роли медицинских мер (особенно вакцинации) по борьбе с гриппом, нельзя игнорировать прослеживаемую связь уменьшения числа инфицированных с природой самого пандемического штамма и феноменом «первородного греха», именуемого также иммунным импринтингом. В этом ряду смены типа пандемического штамма наблюдается связь, которую условно можно было бы обозначить как «смежность», проявляющуюся в частичном генетическом родстве старого и нового штаммов. Так за подтипом H1N1 пандемии «испанского» гриппа следовал подтип H2N2 азиатского гриппа, и HA обоих подтипов принадлежат одной подгруппе и обнаруживают соответственно сходство, по крайней мере, по фрагментам HA2. Затем H2N2 был вытеснен H3N2 – общность обоих подтипов в родстве их нейраминидаз. Возникновению подтипа H1N1 свиного гриппа предшествовала циркуляция сезонных штаммов H1N1, и у них в разной степени генетическое родство по обоим поверхностным белкам, т. е. по сравнению с предшествующими пандемиями, пандемический штамм 2009 г. H1N1 пришел на смену вирусу своего же подтипа и в иммунной истории значительной части человеческой популяции он не воспринимался как совершенно чуждый. Свидетельство тому и повышенная резистентность к нему старшего поколения, в иммунной истории которого и контакт с потомками вируса «испанки», также принадлежавшего подтипу H1N1. Следовательно, по сравнению с азиатской и гонконгской пандемиями, при пандемии 2009–2010 гг. были наибольшие предпосылки для проявления иммунной системой феномена «первородного греха» (или иммунного импринтинга), в результате чего за столетие она оказалась самой умеренной по числу зараженных гриппом людей. С учетом улучшения эффективности будущих вакцин и придания им универсальности последующая пандемия будет еще более умеренной, чем пандемия 2009–2010 гг.

Как пронизательно заметил Нильс Бор: «Очень трудно сделать точный прогноз, особенно о будущем», что верно и для прогнозирования следующей пандемии гриппа. До развития новых технологий секвенирования вирусных геномов выявление и отслеживание траектории формирования пандемической угрозы было практически невозможным. Ныне существуют условия для непрерывного глобального мониторинга молекулярных характеристик штаммов вируса гриппа человека и окружающих его животных, анализ которых с помощью биоинформатики (с привлечением данных по прошлым пандемиям) позволяет выявлять потенциальные

Original Articles

предпандемические штаммы, возникшие в результате реассортации геномов, и отслеживать их эволюцию. В качестве возможных критериев отнесения реассортантных штаммов к предпандемическим могли бы служить, с одной стороны,

резкое отличие их гемагглютининов от гемагглютининов большинства циркулирующих штаммов, и, с другой стороны, близость их внутренних белков к внутренним белкам штаммов, вызвавших прошлые пандемии.

Литература

1. <https://www.cdc.gov/flu/about/disease/burden.htm>.
2. Харченко Е. П. Оптимизация прогнозирования вакцинных штаммов гриппа. // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2019; 18 (1): 4–17.
3. Харченко Е. П. Три уровня прогнозирования штаммов вируса гриппа. // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2019; 18 (2): 4–17.
4. Харченко Е. П. Инвариантные паттерны внутренних белков пандемических вирусов гриппа. // Инфекция и иммунитет. 2015; 5 (4): 323–330.
5. Bedford T, Riley S, Barr IG et al. Global circulation patterns of seasonal influenza viruses vary with antigenic drift. *Nature*. 2015; 523 (7559): 217–20. doi: 10.1038/nature14460.
6. Харченко Е. П. Вирус испанского гриппа: штрихи к портрету спустя 100 лет. // Инфекция и иммунитет. 2018; 8 (3): 325–334. doi: 10.15789/2220-7619-2018-3-325-334.
7. Palese P, Wang TT. Why do influenza virus subtypes die out? A hypothesis. *MBio*. 2011 Aug 30; 2 (5). pii: e00150–11. doi: 10.1128/mBio.00150-11.
8. Monto AS, Malosh RE, Petrie JG et al., The Doctrine of Original Antigenic Sin: Separating Good From Evil. *J Infect Dis*, 2017; 215 (12): 1782–1788.
9. Харченко Е. П. Поиски универсальной противогриппозной вакцины: возможности и ограничения. // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2019; 18 (5): 4–17.
10. Morens DM, Taubenberger JK. Pandemic influenza: certain uncertainties. *Rev. Med. Virol*, 2011; 21: 262–284. doi: 10.1002/rmv.689
11. Киселев О. И. Геном пандемического вируса гриппа А/Н1N1V-2009. СПб.–М.: Компания «Димитрейд График Групп», 2011. 163 с.

References

12. <https://www.cdc.gov/flu/about/disease/burden.htm>.
13. Kharchenko EP. Optimization of the Predicting of the Influenza Vaccine Strains. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019; 18 (1): 4–17 (In Russ.). doi: 10.31631/2073-3046-2019-18-1-4-17
14. Kharchenko EP. Three Levels of the Predicting of the Influenza Vaccine Strains. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019; 18 (2): 4–17 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-2-4-17>.
15. Kharchenko EP. The invariant patterns of the internal proteins of pandemic influenza viruses. *Infektsiya i immunitet [Russian Journal of Infection and Immunity]*. 2015; 5 (4): 323–330 (In Russ.). doi: 10.15789/2220-7619-2015-4-323-330.
16. Bedford T, Riley S, Barr IG et al. Global circulation patterns of seasonal influenza viruses vary with antigenic drift. *Nature*. 2015; 523 (7559): 217–20. doi: 10.1038/nature14460.
17. Kharchenko EP. The Spanish influenza virus: treats to the portrait after 100 years // *Russian Journal of Infection and Immunity*, 2018; 8 (3): 325–334 (In Russ.). doi: 10.15789/2220-7619-2018-3-325-334
18. Palese P, Wang TT. Why do influenza virus subtypes die out? A hypothesis. *MBio*. 2011 Aug 30; 2(5). pii: e00150-11. doi: 10.1128/mBio.00150-11.
19. Monto AS, Malosh RE, Petrie JG et al., The Doctrine of Original Antigenic Sin: Separating Good From Evil. *J Infect Dis*, 2017; 215 (12): 1782–1788.
20. Kharchenko E. P. The search for a universal influenza vaccine: possibilities and limitations. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019; 18 (2): 4–17 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-5-4-17>.
21. Morens D.M., Taubenberger J.K. Pandemic influenza: certain uncertainties. *Rev. Med. Virol*, 2011, vol. 21, pp. 262–284. doi: 10.1002/rmv.689
22. Kiselev OI. *Genom pandemicheskogo virusa grippa A/H1N1V – 2009 [The genome of pandemic influenza virus A/H1N1V – 2009]*. St. Petersburg–Moscow. Dimitrade Grafic Group, 2011: 163 (In Russ.).

Об авторе

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

Поступила: 13.10.2019. Принята к печати: 05.02.2020.

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: 13.10.2019. Accepted: 05.02.2020.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-1-35-42>

Серотипнезависимая протективная активность экспериментальных белоксодержащих препаратов *Streptococcus pneumoniae*, полученных из свежевыделенных и музейных штаммов

О. М. Кукина*¹, И. М. Грубер¹, Н. К. Ахматова¹, Е. А. Курбатова¹, О. В. Жигунова¹, Н. Е. Ястребова¹, И. С. Королёва², Г. В. Белошицкий²

¹ ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток имени И. И. Мечникова», Москва

² ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва

Резюме

Актуальность. Вакцины на основе капсульных полисахаридов пневмококка не активны в отношении серотипов, не входящих в состав вакцины, бескапсульных штаммов и не защищают от носительства, вызванного другими серотипами. Их применение приводит к замещению доминирующих серотипов пневмококка, появлению высоковирулентных штаммов, изменению микробного пейзажа слизистых оболочек за счет появления других этиологически значимых возбудителей заболеваний респираторного тракта. Это требует создания внутривидового противопневмококкового иммунитета, чему будет способствовать разработка серотипнезависимых препаратов, в состав которых будут входить белоксодержащие антигены пневмококка. **Цель работы.** Исследование серотипнезависимой протективной активности белоксодержащих антигенных компонентов, полученных из свежевыделенных и музейных штаммов *S. pneumoniae*. **Материалы и методы.** Использованы штаммы трёх серотипов *S. pneumoniae*: музейных – серотипов 6В № 296, 19F № 298 и 10А № 297 и свежевыделенных (из ликвора больных гнойным менингитом) – серотипов 6В № 1121, 19F № 1055 и серогруппы 10 № 1193. В полученных экспериментальных белоксодержащих препаратах (ЭБСП) определяли содержание белка. Протективную активность ЭБСП и вирулентность штаммов определяли при внутрибрюшинной иммунизации и заражения мышей линии BALB/c; LD50 рассчитывали по общепринятой модифицированной формуле Кербера. Иммунофенотип лимфоцитов, предварительно выделенных из цельной крови доноров, изучали с помощью метода проточной цитометрии. Статистический анализ материалов проведен с применением параметрических и непараметрических методов с использованием пакета прикладных программ «Statistica for Windows», ver. 7.0 (Stat Soft, Inc); при статистическом анализе уровень значимости *p* принимался равным < 0,05.

Результаты и обсуждение. При культивировании происходило интенсивное накопление биомассы музейного штамма № 296 при низкой его вирулентности и более низкое вирулентного штамма № 1121, выделенного из ликвора больного. По содержанию белка препараты из штаммов серотипа 6В не различались. Штаммы других серотипов, выделенные при генерализованном инфекционном процессе, были более вирулентны, чем музейные. Влияние на иммунофенотип лимфоцитов человека фракций 50–100 кДа, выделенных из исходных препаратов, полученных при культивировании штаммов серотипа 6В значительно возрастало только под действием препарата из музейного штамма. При исследовании протективной активности исходных препаратов из штаммов серотипа 6В и фракций с ММ 50–100 кДа только при трёхкратной иммунизации исходным препаратом из штамма № 296, в дозе 20 мкг белка на мышь, выявлена существенно большая выживаемость иммунизированных мышей, от заражения свежевыделенным вирулентным штаммом № 1121 гомологичного серотипа. Фракция 30–100 кДа обеспечила защиту мышей, двукратно иммунизированных 50 мкг белка на мышь, с высоким индексом эффективности, равным 8,9, даже после заражения свежевыделенным штаммом гетерологичного серотипа *S. pneumoniae* – серотипа 3 № 10196.

Выводы. Белоксодержащая фракция с ММ 30–100 кДа, полученная из слабовирулентного музейного штамма *S. pneumoniae* серотипа 6В № 296, при двукратной иммунизации обладала протективной активностью в отношении свежевыделенного вирулентного штамма гетерологичного серотипа. Под действием изученных белоксодержащих фракций показана активация клеточного звена иммунной системы с вовлечением врожденных эффекторов и Т-лимфоцитов. Эти данные можно считать обоснованием дальнейшего изучения ЭБСП для оценки возможности их использования при конструировании противопневмококкового препарата с серотипнезависимой протективной активностью.

Ключевые слова: *Streptococcus pneumoniae*, серотипнезависимая протективная активность, вирулентность, экспериментальный белоксодержащий препарат

Конфликт интересов не заявлен.

* Для переписки: Кукина Ольга Максимовна, младший научный сотрудник лаборатории экспериментальной микробиологии НИИ вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова/+7 (495)-916-20-47, kukina1994@mail.ru, ©Кукина О. М. и др.

Для цитирования: Кукина О. М., Грубер И. М., Ахматова Н. К. и др. Серотипнезависимая протективная активность экспериментальных белоксодержащих препаратов *Streptococcus pneumoniae*, полученных из свежeweделенных и музейных штаммов. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2020; 19 (1): 35–42. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-1-35-42>.

Experimental Protein-Containing Preparations *Streptococcus pneumoniae*, Obtained from Fresh Isolated Strains and Museum

OM Kukina^{**1}, IM Gruber¹, NK Akhmatova¹, EA Kurbatova¹, OV Zhigunova¹, NE Yastrebova¹, IS Koroleva², GV Beloshitsky²

¹ Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation

² Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russian Federation

Abstract

Relevance. Vaccines based on capsular polysaccharides of pneumococci are not active against serotypes that are not included in the vaccine, non-capsulated strains and do not protect against carriage caused by other serotypes. Their use leads to the replacement of dominant serotypes of pneumococci, the appearance of highly virulent strains, changes in the microbial landscape of mucous membranes due to the appearance of other etiologically significant pathogens of respiratory tract diseases. This requires the creation of intraspecific anti-pneumococcal immunity, which will be facilitated by the development of serotype-dependent drugs, which will include protein-containing antigens of pneumococci. **Objective.** Study of serotype-independent activity of protein-containing antigenic components obtained from freshly isolated and archival strains of *S. pneumoniae*.

Materials and methods. Strains of three serotypes of *S. pneumoniae* were used: archival strains of serotypes 6B N296, 19F N 298 and 10A N297 and freshly isolated serotypes 6B N 1121, 19F N 1055 and serogroup 10 N 1193 (from the cerebrospinal fluid of patients with purulent meningitis). In the experimental protein-containing preparations EPCP obtained, the protein content was determined. Protective activity of EPCP and virulence of strains were determined in the model of intraperitoneal immunization and infection of BALB/c mice; LD50 was calculated using the generally accepted modified Kerber formula. The immunophenotype of lymphocytes previously isolated from donor-mice whole blood was studied by flow cytometry. Statistical analysis of the materials was carried out using parametric and nonparametric methods using the application package «Statistica for Windows», ver. 7.0 (Stat Soft, Inc); in statistical analysis, the significance level of *p* was assumed to be < 0.05. **Results and discussion.** During cultivation there was the analysis of growth dynamics showed intensive accumulation of biomass of the archival strain N296 with low virulence, and lower – by virulent strain N 1121 isolated from the patient's cerebrospinal fluid. The protein content of drugs from serotype 6B strains did not differ. The strains of other serotypes isolated during the generalized infectious process were also more virulent than the archival strain. The effect on the immunophenotype of human lymphocytes of fractions of 50–100 kDa isolated from the initial preparations obtained by culturing serotype 6B, significantly increased only under the influence of the preparation from the archival strain. In the study of protective activity of the initial preparations from strains of serotype 6B and fractions with MM 50–100 kDa only triple immunization with the initial preparation from strain N 296, at a dose of 20 micrograms of protein per mouse, led to significantly greater survival of immunized mice from infection with the newly isolated virulent strain N 1121 of homologous serotype. A fraction of 30–100 kDa provided protection of mice twice immunized with 50 mkg of protein per mouse, with a high efficacy index of 8.9, even after infection with a freshly isolated strain of heterologous *S. pneumoniae* serotype 3 N 10196. **Conclusion.** The protein-containing fraction with MM 30–100 kDa obtained from a low virulent archival strain of *S. pneumoniae* serotype 6B N296 possessed protective activity against a newly isolated virulent strain of heterologous serotype after double immunization. Under the action of the studied protein-containing fractions, activation of the cellular component of immune system with the involvement of innate immunity effectors and T-lymphocytes is shown. These data can be considered as a evidence for further study of EPCP to assess the possibility of their use in the design of anti-pneumococcal drug with serotype-independent protective activity.

Key words: *Streptococcus pneumoniae*, serotype-independent protective activity, virulence, experimental protein-containing preparation

No conflict of interest to declare.

For citation: Experimental Protein-Containing Preparations *Streptococcus pneumoniae*, Obtained from Fresh Isolated Strains and Museum Kukina OM, Gruber IM, Akhmatova NK et al. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2020; 19 (1): 35–42 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-1-35-42>.

Введение

Во всем мире *S. pneumoniae* является возбудителем одних из самых распространенных инфекционных заболеваний, протекающих часто как в виде неинвазивных процессов (отит, конъюнктивит,

синусит, пневмония без бактериемии), так и тяжёлых инвазивных (сепсис, менингит, пневмония, сопровождающаяся плевритом) способных привести к летальному исходу, особенно у детей до 5 лет и людей старше 65 лет. Для профилактики

^{**} For correspondence: junior researcher of the Laboratory of experimental microbiology of Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera. +7 (495)-916-20-47, kukina1994@mail.ru. ©Kukina OM et al.

пневмококковых инфекционных заболеваний применяют полисахаридные и конъюгированные пневмококковые вакцины, вызывающие выработку антител к капсульным полисахаридам актуальных серотипов пневмококка, входящих в состав импортных вакцин, без учета циркуляции клинически значимых серотипов пневмококка на территории РФ. Внедрение в практику пневмококковых конъюгированных вакцин (ПКВ), охватывающих от 7 до 13 серотипов пневмококков, ожидаемо вывело из циркуляции бактерии вакцинных серотипов [1,2]. Резко снизилось число инвазивных форм пневмококковой инфекции, которые были ассоциированы преимущественно с этими серотипами. В то же время, ПКВ оказали выраженное влияние на структуру пневмококковой популяции, в которой появились невакцинные серотипы и выросла доля ранее редких генетических линий и клонов (серотип 19А и его клон ST320, отличающийся множественной устойчивостью к антибиотикам) [3].

На фоне проведения массовой вакцинации, отмечается замещение доминирующих серотипов пневмококка, появление высоковирулентных штаммов, изменение микробного пейзажа слизистых оболочек за счет появления других этиологически значимых возбудителей заболеваний респираторного тракта [4–7]. Внедрение в 2014 г. в России в практику вакцинации пневмококковых конъюгированных вакцин (ПКВ) требует постоянного мониторинга циркулирующих серотипов, поскольку значимое изменение серотипового состава под давлением ПКВ на популяционном уровне можно ожидать не ранее, чем через 5 лет после начала ее применения при условии высокого охвата вакцинацией [8].

Вакцины на основе капсульного полисахарида не активны в отношении серотипов, не входящих в состав вакцины, бескапсульных штаммов и не защищают от носительства, вызванного другими серотипами пневмококка, которых насчитывается более 90. Всё это вызывает необходимость разработки серотипнезависимых, основанных на белках, и цельноклеточных вакцин [9,10].

Таким образом, одним из актуальных направлений совершенствования пневмококковых вакцин является использование белков пневмококка с внутривидовой перекрестной протективной активностью в качестве серотипнезависимых вакцин и новых белков-носителей. Известно, что ни один отдельный белок не может создать эффективную перекрестную защиту от всех серотипов пневмококка, необходимо использовать комплекс белков для создания внутривидового противопневмококкового иммунитета [11,12]. Несколько белоксодержащих вакцин находятся на разных стадиях клинических испытаний [10], однако коммерческих препаратов на мировом фармацевтическом рынке не зарегистрировано.

В проведенных ранее исследованиях было показано, что белоксодержащие антигены штаммов

серотипов 6В, 10А и 19F индуцировали наибольший перекрестный протективный эффект [13], в связи с чем в настоящей работе использованы эти штаммы, а как основной объект исследования выбран штамм серотипа 6В.

Цель работы – изучить серотипнезависимую протективную активность белоксодержащих антигенных компонентов, полученных из свежeweделенных и музейных штаммов *S. pneumoniae*.

Материалы и методы

Исследования проведены на модели штаммов *S. pneumoniae* трёх музейных, депонированных в 2016 г серотипов: 6В № 296, 19F № 298 и 10А № 297, и на свежeweделенных штаммах серотипов 6В № 1121, 19F № 1055 и серогруппы 10 № 1193, выделенных из ликвора больных гнойным менингитом (ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора). Периодическое культивирование штаммов проводили в полусинтетической среде [14] в стационарных условиях при 5% CO₂ в течение 5–7ч (до конца фазы экспоненциального роста). В качестве посевной использовали 24-часовую бактериальную культуру, выросшую на кровяном агаре. Ростковые свойства штаммов оценивали по динамике накопления биомассы на основании расчета продуктивности процесса по среднему увеличению количества микробных клеток (м.к.) в час (q_x , м.к./ч), максимальной удельной скорости роста (μ_{max} , ч⁻¹) и числу прошедших генераций (n) [15].

После центрифугирования микробную массу инактивировали и высушивали диметилкетонем, проводили водную экстракцию и лиофилизацию (исходный препарат); с помощью фильтров Amikon получали фракции с ММ 30–50, 50–100 и 30–100 kDa. В полученных экспериментальных белоксодержащих препаратах (ЭБСП) определяли содержание белка [16].

Протективную активность ЭБСП и вирулентность штаммов определяли при внутрибрюшинных (в/бр) иммунизации и заражении мышей линии BALB/c (320 самцов, 12–14 г), полученных из питомника филиал Андреевка ГУ НЦБМТ. Протективную активность изучали в опытах активной защиты мышей при заражении иммунизированных мышей (опытная группа) и интактных неиммунизированных мышей (контрольная группа), свежeweделенными штаммами *S. pneumoniae* серотипов 6В № 1121 и 3 № 10196 (выделенного в НЦЗД РАМН). Все эксперименты на животных проводили в соответствии с межгосударственным стандартом по содержанию и уходу за лабораторными животными (ГОСТ 33217-2014). LD₅₀ рассчитывали по общепринятой модифицированной формуле Кербера; использован t-критерий Стьюдента и непараметрический критерий согласия Пирсона – χ^2 [17]. В динамике выживаемости мышей рассчитывали по методу Гланса С. А. [18].

Для изучения иммунофенотипа лимфоцитов предварительно были выделены мононуклеарные

Таблица 1. Параметры роста и вирулентность штаммов *S. pneumoniae* серотипа 6B разного происхождения
Table 1. Growth parameters and virulence of *S. pneumoniae* serotype 6B strains of different origin

Штамм Strain		Параметры роста Growth parameters					LD ₅₀ , м.к. microbial cell
		Длительность фаз роста, ч Duration of growth phases, h		μ max, ч. ⁻¹ / через ч. от начала выращивания μ max, h ⁻¹ / through h. from the beginning of cultivation	q _x , м.к./ч microbial cell/h	n	
№	Происхождение Origin	Лag-ф Lag-phase	Лог-ф Log-phase				
296	Музейный Archival	0–2,0	4,0–4,5	1,92 ± 0,27/2–3	0,97	7,48 ± 3,06	> 10 ⁹
1121	Свежевыделенный Freshly isolated	3,5–4,0	3,5–4,0	1,36 ± 0,05/6	0,41	5,35 ± 1,07	4,36*10 ⁵

лейкоциты из цельной крови доноров в градиенте плотности фиколл-урографина и далее 10 млн клеток/мл в ростовой среде RPMI-1640 (ПанЭко, Россия) с добавлением 10% фетальной телячьей сыворотки (FBS) и антибиотика (стрептомицин) инкубировали с 15 мкл ЭБСП (5 мкг белка) в течение 72 часов. Иммунофенотип лимфоцитов изучали с помощью метода проточной цитометрии на приборе FC-500 (Beckman Coulter, США) с использованием FITC- и PE-меченых моноклональных антител (МАТ) к CD45/CD3, CD45/CD3/CD4, CD45/CD3/CD8, CD16/56, CD3/CD16/56, CD45/CD19, CD8/HLA-DR (eBioscience, США).

Статистический анализ материалов был проведен с применением параметрических и непараметрических методов с использованием пакета прикладных программ «Statistica for Windows», ver. 7.0 (Stat Soft, Inc). Средние выборочные значения количественных признаков приведены в виде Me (Q1,25;Q2,75), где Me — медиана, Q1 — нижний квартиль, Q2 — верхний квартиль; использованы непараметрические методы — критерий Крускал-Уоллиса, U-критерий Манна-Уитни. Во всех процедурах статистического анализа уровень значимости p принимался равным < 0,05.

Результаты и обсуждение

При культивировании на кровяном агаре изучаемые штаммы *S. pneumoniae* серотипа 6B были представлены колониями разного типа, в зависимости от происхождения: музейный штамм № 296 представлен очень мелкими круглыми прозрачными колониями с ровными краями; колонии штамма № 1121, выделенного от больного генерализованной формой (гнойный менингит), в виде плоских прозрачных колоний с валиком по краю, приподнятым центром и неровной поверхностью; у этого штамма отмечена наиболее выраженная капсула.

Анализ динамики роста исследуемых штаммов на основании изученных параметров роста позволил выявить интенсивное накопление биомассы при культивировании музейного штамма № 296: короткая лаг-фаза; высокая максимальная удельная скорость роста; высокая продуктивность процесса накопления биомассы при низкой вирулентности штамма (табл. 1). В тоже время, штамм № 1121, выделенный из ликвора больного (гнойный менингит) был вирулентным, но характеризовался более низкими показателями роста.

При сравнительном изучении вирулентности штаммов *S. pneumoniae* других серотипов разного

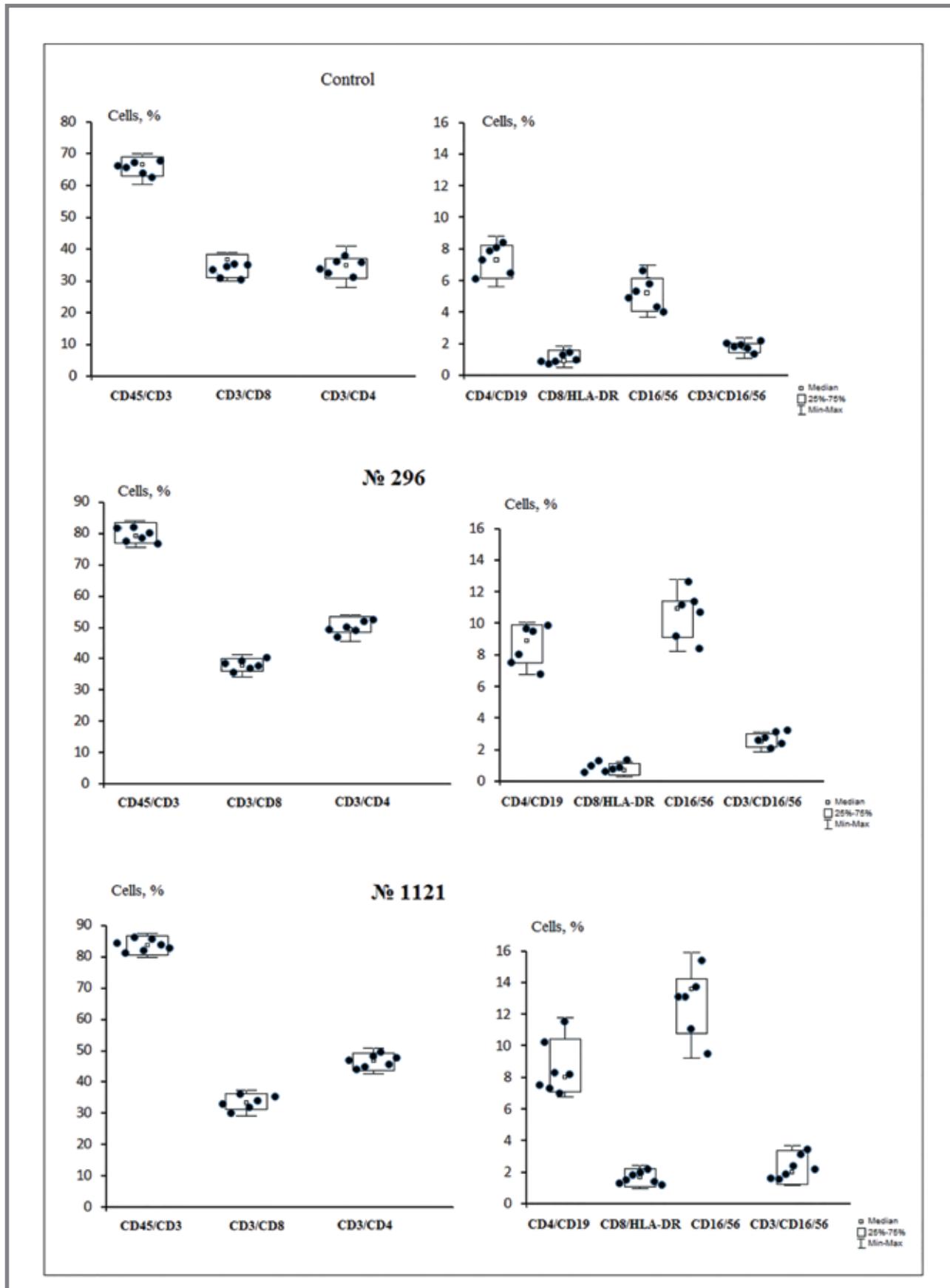
Таблица 2. Содержание белка в экспериментальных белоксодержащих препаратах (ЭБСП)*
Table 2. Protein content in experimental protein-containing preparations (EPCP)*

Название ЭБСП Name of EPCP	Содержание белка в ЭБСП из штаммов Containing of protein in EPCP from strains	
	№ 296	№ 1121
Исходный препарат Initial drug	209 ± 33 мкг/мл с.в** mkg/mL d.w.	219 ± 35 мкг/мл с.в mkg/mL d.w.
Фракция 50–100 kDa Fraction 50–100 kDa	348 ± 21 мкг/мл mkg/mL	329 ± 45 мкг/мл mkg/mL
Фракция 30–50 kDa Fraction 30–50 kDa	299 ± 73 мкг/мл mkg/mL	281 ± 0,7 мкг/мл mkg/mL

Примечание: *средние данные по 3 экспериментам; **с.в. – сухой вес.
 Note: *average data for 3 experiments; **d.w. – dry weight.

Рисунок 1. Влияние ЭБСП *S. pneumoniae* (из штаммов № 296 и №1121, фракция 50–100 kDa) на иммунофенотип лимфоцитов периферической крови у доноров *in vitro*

Figure 1. Influence of *S. pneumoniae* e EPCP (from strains N 296 and N 1121, fraction 50–100 kDa) on immunophenotype of peripheral blood lymphocytes in donors *in vitro*



Примечание: Данные представлены индивидуальными значениями содержания CD-экспрессирующих клеток и Me [Q1-Q2]. Kruskal-Wallis ANOVA & Median test.

Note: The data are presented by individual values of CD-expressing cells and Me [Q1-Q2]. Kruskal-Wallis ANOVA & Median test.

Таблица 3. Протективная активность белоксодержащих препаратов, полученных из штаммов различного происхождения, при заражении мышей свежeweделенным штаммом гомологичного серотипа
Table 3. Protective activity of protein-containing preparations obtained from strains of different origin during infection of mice with freshly isolated strain of homologous serotype

Штамм <i>S. pneumoniae</i> серотипа 6В для получения иммуногена <i>S. pneumoniae</i> strain of serotype 6В for obtaining the immunogen	Белоксодержащий препарат для иммунизации Protein-containing preparation for immunization	Кратность иммунизации The multiplicity of immunization			
		Двукратная Double		Трехкратная Triple	
		Выжило/всего Alive/total	p	Выжило/всего Alive/total	p/Z
Музейный, № 296 Archival	Исходный initial	6/10	> 0,05	4/7*	< 0,05/2,92
	50–100 kDa	2/10	> 0,05	3/7**	> 0,05/2,04
Свежeweделенный, №1121 Freshly isolated	Исходный initial	4/10	> 0,05	3/7**	> 0,05/2,04
	50–100 kDa	1/10	> 0,05	2/7**	> 0,05/1,76
Контроль заражающей дозы штамма №1121 Control of the infecting dose of the strain	10 ⁶	1/5		2/3	–
	10 ⁷	2/5		2/5	
	10 ⁸	3/8		0/5	–
LD ₅₀ , м.к. microbial cells		3 x 10 ⁶		3,7 x 10 ⁶	–

Примечание: Достоверность различий между опытом и контролем (для заражающей дозы 10⁸ м.к.); * Z=2,92, p< 0,05 при критическом значении > 2,23 (при 12 мышях в опыте). **Z = 2,04 и 1,76, p> 0,05, при критическом значении > 2,23 (при 12 мышях в опыте).
 Note: significance of differences between experience and control (for an infecting dose of 10⁸ microbial cells); * Z=2,92, p< 0,05, at critical value > 2,23 (with 20 mice in the experiment) **Z = 2,04 and 1,76, p > 0,05, at critical value (with 12 mice in the experiment).

происхождения установлено, что музейные штаммы серотипов 10А и 19F, отобранные ранее, поскольку индуцировали наибольший перекрестный протективный эффект [13], обладали низкой вирулентностью (LD₅₀ > 10⁹ м.к.), в то время как штаммы, выделенные из ликвора больных при генерализованном инфекционном процессе (гнойный менингит), были более вирулентны (LD₅₀ 2,29*10⁷ и 3,16*10⁸ соответственно). Учитывая наибольшую вирулентность штамма № 1121 серотипа 6В из приведенных свежeweделенных штаммов, дальнейшие исследования были направлены на изучение экспериментальных белоксодержащих препаратов, выделенных из штаммов серотипа 6В различной вирулентности.

При изучении экспериментальных белоксодержащих препаратов – исходных и выделенных из них фракций 30–50 и 50–100 кДа определено, что по содержанию белка препараты из изучаемых штаммов серотипа 6В № 296 и № 1121 не различаются (табл. 2).

Исследование влияния на иммунофенотип лимфоцитов человека фракций 50–100 кДа, выделенных из исходных препаратов, полученных при культивировании штаммов № 296 и № 1121, показало, что после 72-х часовой инкубации в присутствии фракций выявлено изменение численности клеток по сравнению с контролем (без препаратов) (рис. 1). Достоверно повышалась численность

Т-клеток (CD45+/CD3+), p < 0,001, а так же количество Т-хелперов (CD45+/CD3+/CD4+) и NK-клеток (CD16+/56+), p < 0,0003 и p < 0,05 соответственно. Уровень NKT-клеток (CD3+/CD16/56+) значимо возрастал только под влиянием препарата из штамма № 296 (p < 0,037). Таким образом, изученные препараты *S. pneumoniae* индуцировали изменение численности иммунных клеток в культуре клеток, что свидетельствует об активации клеточного звена иммунитета с вовлечением врожденных эффекторов и Т-лимфоцитов.

При исследовании протективной активности исходных препаратов из штаммов серотипа 6В и фракций с ММ 50–100 кДа мышей по двукратной и трехкратной схеме иммунизировали в/бр дозой 20 мкг белка/мышь (в объеме 0,5мл) с 14-дневным интервалом. Заражение проводили через 14 суток после последней иммунизации вирулентным штаммом гомологичного серотипа 6В № 1121 в дозе 10⁸ м.к. (в 0,5мл), составляющей 33 и 27 LD₅₀ (LD₅₀ 3 x 10⁶–3,7 x 10⁶ м.к.) (табл. 3). Установлено, что двукратная иммунизация не защищала от заражения мышей, иммунизированных указанной дозой. После трехкратной иммунизации выявлена существенно большая выживаемость мышей, иммунизированных исходным препаратом только из маловирулентного музейного штамма № 296 по сравнению с группой контроля (p < 0,05) и отмечена тенденция к защите фракцией с ММ

Таблица 4. Протективная активность фракции 30–100 кДа при заражении мышей свежeweделенным штаммом гетерологического серотипа
Table 4. Protective activity of 30–100 kDa fraction in mice infected with freshly isolated strain of heterologous serotype

Иммуноген Immunogen	Заражающая доза штамма <i>S. pneumoniae</i> серотипа 3 № 10196, м.к. Infecting dose of <i>S. pneumoniae</i> strain serotype 3 N10196, microbial cells	Выжило/всего, сут Alive/total, days					LD ₅₀ м.к. Microbial cells	ИЭ EI - Effi-cacy index
		2	3	4	7	8		
Фракция 30-100 кДа штамма <i>S. pneumoniae</i> серотипа 6 В №296 Fraction 30–100 kDa of <i>S. pneumoniae</i> strain serotype 6В N296	10 ³	8/10	4/10	4/10	4/10	4/10	5012* ** ***	8,9
	10 ⁴	6/10	6/10	6/10	6/10	6/10		
	10 ⁵	4/5	1/5	1/5	1/5	1/5		
Контроль Control	10 ³	8/8	2/8	2/8	2/8	2/8	562	–
	10 ⁴	5/10	0/10	0/10	0/10	0/10		
	10 ⁵	2/5	0/5	0/5	0/5	0/5		

Примечание: Достоверность различий между опытом и контролем для заражающей дозы 10⁴ м.к.: *при сравнении кривых выживаемости по С.А. Гланцу по критерию значимости $Z = 2,28$, $p < 0,05$ при критическом значении $\geq 2,086$ (при 20 мышях в опыте); **по критерию согласия $\chi^2 = 5,95$, $p < 0,02$; ***по критерию Стьюдента $t_p = 2,98$, $p < 0,01$.

Note: Significance of differences between experiment and control for the infecting dose 10⁴ microbial cells: *when comparing survival curves by S. A. Glantz criterion by significance $Z = 2,28$, $p < 0,05$, at a critical value $\geq 2,086$ (with 20 mice in the experiment),; **according to the criterion of consent $\chi^2 = 5.95$, $p < 0.02$; ***according to Student's criterion $t_p = 2,98$, $p < 0,01$.

50–100 кДа. В тоже время препараты из свежeweделенного штамма не защищали от заражения большой дозой (33–27 LD₅₀) этого вирулентного штамма.

В связи с тем, что было показано отсутствие выраженного протективного эффекта фракции 50–100 кДа, в последующих исследованиях использовали фракцию 30–100 кДа, полученную из штамма № 296 и большую иммунизирующую дозу. Изучение протективной активности фракции 30–100 кДа, выделенной из исходного препарата, полученного при культивировании музейного штамма *S. pneumoniae* 6В № 296, показало защиту мышей, двукратно иммунизированных 50 мкг белка на мыш, после заражения даже штаммом свежeweделенного гетерологического серотипа – *S. pneumoniae* серотипа 3 № 10196 (табл. 4). При этом достоверность разницы между опытом и контролем – $p < 0,05$, а индекс эффективности (ИЭ), то есть отношение LD₅₀ в опыте к LD₅₀ в контроле, составил 8,9.

Выводы

1. Белоксодержащая фракция с ММ 30–100 кДа, полученная из слабовирулентного музейного штамма *S. pneumoniae* серотипа 6 В № 296, при двукратной иммунизации обладала протективной активностью в отношении свежeweделенного вирулентного штамма гетерологического серотипа.
2. Показана активация клеточного звена иммунитета с вовлечением врожденных эффекторов и Т-лимфоцитов под действием белоксодержащих фракций, полученных из штаммов *S. pneumoniae*.
3. Приведенные данные являются обоснованием дальнейших исследований по выявлению спектра внутривидовой протективной активности изучаемых экспериментальных препаратов для оценки возможности их использования при конструировании противопневмококкового препарата с серотипнезависимой протективной активностью.

Литература

1. Richter SS, Diekema DJ, Heilmann KP et al. Changes in pneumococcal serotypes and antimicrobial resistance after introduction of the 13-valent conjugate vaccine in the United States. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2014; 58: 6484–6489. DOI: 10.1128/AAC.03344-14
2. Weinberger DM, Malley R, Lipsitch M. Serotype replacement in disease after pneumococcal vaccination. *Lancet*. 2011; 378: 1962–1973. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)62225-8
3. Маянский Н. А., Савинова Т. А., Алябьева О. А. и др. Антибиотикорезистентность и клональная эволюция *Streptococcus pneumoniae* серотипа 19А в России, 2003–2013 гг. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. // 2017. Т. 19, № 2. С. 145–151.
4. Feldman C, Anderson R. Review: current and new generation pneumococcal vaccines // *Journal of Infection*. 2014; 69 (4): 309–325.
5. Poland GA. The prevention of pneumococcal disease by vaccines: promises and challenges. // *Infectious Disease Clinics of North America*. 2001. Vol. 15. P. 97–122.
6. Hicks LA, Harison LH, Flannery B et al. Incidence of pneumococcal disease due to non-pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) serotypes in the United States during the era of widespread PCV7 vaccination. 1998–2004. // *The Journal of Infectious Diseases*. 2007. Vol. 196. P. 1346–1354.
7. Pelton SI, Huot H, Finkelstein JA et al. Emergence of 19A as virulent and multidrug resistant pneumococcus in Massachusetts following universal immunization of infants with pneumococcal conjugate vaccine. // *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2007. Vol. 26. N 6. P. 468–472.
8. Piliishvili T, Bennett NM. Pneumococcal disease prevention among adults: strategies for the use of pneumococcal vaccines. // *The American Journal of Preventive Medicine*. 2015. Vol. 49, N 4. P. 383–390.

Original Articles

9. Pichichero ME, Khan MN, Xu Q. Next generation protein based *Streptococcus pneumoniae* vaccines. // *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2016. Vol. 12. N1. P. 194–205.
10. Pichichero ME. Pneumococcal whole-cell and protein –based vaccines: Changing the paradigm. *Expert Review of Vaccines*. 2017; Vol. 16. N12. P. 1181–1190.
11. Darrieux M., Goulart C., Briles D., Leite LC. Current status and perspectives on protein-based pneumococcal vaccines. *Critical Reviews in Microbiology*. 2015. Vol. 41. N. 2. P. 190–200.
12. Principi N, Esposito S. Development of pneumococcal vaccines over the last 10 years. *Expert Opinion on Biological Therapy*. 2018. Vol. 18. N1. P. 7–17.
13. Курбатова Е.А., Воробьев Д.С., Егорова Н.Б. и др. Штаммовые различия внутривидовой иммуногенной активности антигенных компонентов *Streptococcus pneumoniae*. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2013. № 5. С. 60–69.
14. Грищенко Н.В., Токарская М.М., Калина Н.Г. и др. Влияние состава питательной среды на продукцию капсульного полисахарида *S. pneumoniae* типа 19A. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2012. №2. С. 12–17.
15. Перт С.Дж., ред. Работнова И.Л. Основы культивирования микроорганизмов и клеток. М.: Мир; 1978.
16. Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with Folin phenol reagent. *The Journal of Biological Chemistry*. 1951. Vol. 193. N1. P. 265–275.
17. Юнкеров В.И., Григорьев С. Г. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. СПб. 2001. 266 с.
18. Планица С.А. Медико-биологическая статистика. М.: Издательство «Практика»; 1999.

References

1. Richter SS, Diekema DJ, Heilmann KP et al. Changes in pneumococcal serotypes and antimicrobial resistance after introduction of the 13-valent conjugate vaccine in the United States. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2014; 58: 6484–9. DOI: 10.1128/AAC.03344-14
2. Weinberger DM, Malley R, Lipsitch M. Serotype replacement in disease after pneumococcal vaccination. *Lancet*. 2011; 378 (9807):1962–73. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)62225-8
3. Mayansky NA, Savinova TA, Alyabyeva NM. et al. Antimicrobial resistance and clonal evolution of *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A in Russia during 2002–2013. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2017; 19 (2): 145–51 (In Russ.).
4. Feldman C, Anderson R. Review: current and new generation pneumococcal vaccines. *Journal of Infection*. 2014; 69 (4): 309–25. DOI: 10.1016/j.jinf.2014.06.006.
5. Poland GA. The prevention of pneumococcal disease by vaccines: promises and challenges. *Infectious Disease Clinics of North America*. 2001; 15:97–122. DOI: 10.1016/S0891-5520(05)70270-1.
6. Hicks LA, Harison LH, Flannery B et al. Incidence of pneumococcal disease due to non-pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) serotypes in the United States during the era of widespread PCV7 vaccination. 1998–2004. *The Journal of Infectious Diseases*. 2007; 196:1346–54. DOI: 10.1086/521626
7. Pelton SL, Huot H, Finkelstein JA. et al. Emergence of 19A as virulent and multidrug resistant pneumococcus in Massachusetts following universal immunization of infants with pneumococcal conjugate vaccine. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2007; 26 (6):468–72. DOI: 10.1097/inf.0b013e31803df9ca
8. Pillshvili T, Bennett NM. Pneumococcal disease prevention among adults: strategies for the use of pneumococcal vaccines. *The American Journal of Preventive Medicine*. 2015; 49(4):383–90. DOI: 10.1016/j.ajpm.2015.05.102
9. Pichichero ME, Khan MN, Xu Q. Next generation protein based *Streptococcus pneumoniae* vaccines. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2016; 12 (1): 194–205. DOI: 10.1080/21645515.2015.1052198.
10. Pichichero ME. Pneumococcal whole-cell and protein –based vaccines: Changing the paradigm. *Expert Review of Vaccines*. 2017; 6 (12): 1181–90. DOI: 10.1080/14760584.2017.1393335.
11. Darrieux M, Goulart C, Briles D, Leite LC. Current status and perspectives on protein-based pneumococcal vaccines. *Critical Reviews in Microbiology*. 2015; 41(2):190–200. DOI: 10.3109/1040841X.2013.813902.
12. Principi N, Esposito S. Development of pneumococcal vaccines over the last 10 years. *Expert Opinion on Biological Therapy*. 2018; 18 (1): 7–17. DOI: 10.1080/14712598.2018.1384462.
13. Kurbatova EA, Vorobiev DS, Egorova NB et al. Strain difference of intra-species immunogenic activity of *Streptococcus pneumoniae* antigen components. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. Moscow. 2013; 5: 60–9 (In Russ.).
14. Grischenko NV, Tokarskaya MM, Kalina NG, et al. Influence of nutrient medium composition on the production of capsule polysaccharide by *Streptococcus pneumoniae* 19A serotype. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. Moscow. 2012; 2: 12–7 (In Russ.).
15. Pirt SJ. Principles of microbe and cell cultivation / S.J. Pirt // Ed. Professor I.L. Rabotnova. Moscow: Mir. 1978 (In Russ.).
16. Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with Folin phenol reagent. *The Journal of Biological Chemistry*. 1951, 193 (1): 265–275.
17. Yunkеров VI, Grigoriev SG. Mathematical and statistical processing of medical research data. Saint Petersburg. 2001: 266 (In Russ.).
18. Glantz SA. Primer of biostatistics. 4th ed. Moscow: Praktika; 1999 (In Russ.).

Об авторах

- **Ольга Максимовна Кукина** – младший научный сотрудник лаборатории экспериментальной микробиологии НИИ вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова. +7 (495)-916-20-47, kukina1994@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0875-4141>
- **Ирина Мироновна Грубер** – д. м. н., профессор, заведующая лабораторией экспериментальной микробиологии НИИ вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова. +7 (495)-916-20-47, igruber_instmech@mail.ru.
- **Нэлли Кимовна Ахматова** – д. м. н., заведующая лабораторией механизмов регуляции иммунитета НИИ вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова. +7 (919)-7765570, anelly@mail.ru.
- **Екатерина Алексеевна Курбатова** – д. м. н., профессор, заведующая лабораторией терапевтических вакцин НИИ вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова. +7(495)-917-57-74, kurbatova6162@yandex.ru.
- **Ольга Валерьевна Жигунова** – младший научный сотрудник лаборатории экспериментальной микробиологии НИИ вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова. +7(495)-916-20-47, kileva@mail.ru.
- **Наталья Евгеньевна Ястребова** – д. м. н., профессор, заведующая лабораторией иммунохимической диагностики НИИ вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова. +7 (495)-917-07-41, yastreb03@rambler.ru.
- **Ирина Станиславовна Королева** – д. м. н., заведующая лабораторией эпидемиологии менингококковой инфекции и гнойных бактериальных менингитов ЦНИИ эпидемиологии. +7 (495)-672-11-28, irina-korol@yandex.ru.
- **Григорий Владимирович Белошицкий** – старший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии менингококковой инфекции и гнойных бактериальных менингитов ЦНИИ эпидемиологии, +7 (495)-672-11-28, g-belosh1@yandex.ru.

Поступила: 17.12.2019. Принята к печати: 05.02.2020.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Olga M. Kukina** – junior researcher of the laboratory of experimental microbiology, Mechnikov of Research Institute of Vaccines and Sera. +7 (495)-916-20-47, kukina1994@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0875-4141>.
- **Irina M. Gruber** – Dr. Sci (Med), professor, head of the laboratory of experimental microbiology of Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera. +7 (495)-916-20-47, igruber_instmech@mail.ru.
- **Nelli K. Akhmatova** – Dr. Sci (Med), head of the laboratory of immunity regulation mechanisms, Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, +7 (919)-7765570, anelly@mail.ru.
- **Ekaterina A. Kurbatova** – Dr. Sci (Med), professor, head of the laboratory of therapeutic vaccines, Mechnikov of Research Institute of Vaccines and Sera, +7 (495) -917-57-74, kurbatova6162@yandex.ru.
- **Olga V. Zhigunova** – junior researcher of the laboratory of experimental microbiology, Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, +7 (495)-916-20-47, kileva@mail.ru.
- **Natalia E. Yastrebova** – Dr. Sci (Med), professor, head of the laboratory of immunochemical diagnostics, Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, +7 (495) -917-07-4, e-mail: yastreb03@rambler.ru.
- **Irina S. Koroleva** – Dr. Sci (Med), head of the laboratory of epidemiology of meningococcal infection and purulent bacterial meningitis, Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federation, 8 (495) -672-11-28; e-mail: irina-korol@yandex.ru.
- **Grigory V. Beloshitsky** – senior researcher of the laboratory of epidemiology of meningococcal infection and purulent bacterial meningitis, Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federation, +7 (495) -672-11-28, g-belosh1@yandex.ru.

Received: 17.12.2019. Accepted: 05.02.2020.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-1-43-50>

Популяционный иммунитет к кори в Республике Беларусь в условиях многолетней вакцинации

Е. О. Самойлович^{*1}, Г. В. Семейко¹, М. А. Ермолович¹,
И. Н. Глинская², В. С. Высоцкая²

¹ Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии, г. Минск, Республика Беларусь

² Республиканский центр гигиены, эпидемиологии и общественного здравоохранения, г. Минск, Республика Беларусь

Резюме

Актуальность. Несмотря на успехи, достигнутые в элиминации кори и краснухи в Европейском регионе, в настоящее время ситуация по кори ухудшилась – четыре страны региона утратили статус элиминировавших корь. **Цель** – оценка популяционного иммунитета к кори в Республике Беларусь, определение его возрастных и региональных характеристик для идентификации групп повышенного риска распространения инфекции. **Результаты и обсуждение.** Представлены результаты выполненного в 2019 г. исследования по определению уровня IgG к вирусу кори у 2229 жителей Республики Беларусь в возрасте 2–75 лет в условиях многолетнего (с 1967 г. – одна прививка, с 1987 г. – две прививки) применения вакцинации. Антитела определяли с использованием иммуноферментной тест-системы Serion ELISA classic measles virus IgG производства Virion\Serion, Германия. Выявление антител в концентрации 150 мМЕ/мл и более расценивали как свидетельство защищенности от кори. Установлено, что уровень популяционного иммунитета к кори в Республике Беларусь в 2019 г. составил 84,6%, что ниже порогового уровня (90–95%), достаточного для предотвращения широкой трансмиссии вируса в случае его завоза. Уровень серопозитивных был наиболее высоким среди детей 2–5 лет (96,9%), а также среди взрослых 46 лет и старше (93,0% и более) и не достигал 90% во всех остальных возрастных группах. Наиболее восприимчивыми к кори являлись взрослые 31–40 лет (1979–1988 года рождения) – антитела в защитной концентрации были выявлены менее чем у 80% обследованных (31–35 лет – 78,9% и 36–40 лет – 78,4%). Средняя концентрация антител у серопозитивных также различалась в возрастных группах населения. Высокая концентрация (более 1000 мМЕ/мл) отмечалась у детей 2–5 лет, а также у взрослых старше 40 лет. Среди последних концентрация антител повышалась с возрастом: 41–45 лет – 1069 мМЕ/мл, 46–55 лет – 1212 мМЕ/мл, 56–65 лет – 1582 мМЕ/мл, 66–75 – 1849 мМЕ/мл. Среди лиц 6–35 лет она находилась в пределах 500–600 мМЕ/мл и была несколько выше среди лиц 36–40 лет (781 мМЕ/мл). **Выводы.** Для дальнейшего контроля инфекции, наряду с поддержанием высокого (97% и более) уровня рутинной иммунизации, необходимо обеспечить выявление и проведение подчищающей иммунизации не привитых лиц и лиц без данных о прививках.

Ключевые слова: корь, сероэпидемиологическое исследование, популяционный иммунитет, IgG антитела

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Самойлович Е. О., Семейко Г. В., Ермолович М. А. и др. Популяционный иммунитет к кори в Республике Беларусь в условиях многолетней вакцинации. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2020; 19 (1): 43–50. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-1-43-50>.

Population Immunity to Measles in the Republic of Belarus Following Long-Standing Vaccination

EO Samoilovich^{**1}, GV Semeiko¹, MA Yermalovich¹, IN Glinskaya², VS Vysotskaya²

¹ Republican Research & Practical Center for Epidemiology & Microbiology, Minsk, Republic of Belarus

² Republican Center for Hygiene, Epidemiology & Public Health, Minsk, Republic of Belarus

Abstract

Relevance. Despite the progress made in eliminating measles and rubella in the European Region, the measles situation has now worsened – four countries in the region have lost their status of eliminating measles. **Aims** – to assess population immunity to measles in the Republic of Belarus, to determine its age and regional characteristics for identification of groups of higher risk of infection. **Results.** The results of evaluation of IgG antibodies to measles under the conditions of a long-term (since 1967 – single-

* Для переписки: Самойлович Елена Олеговна, д. м. н., профессор, Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии, ул. Фимлимонова, 23, г. Минск, Республика Беларусь 220114. +375 17 320 88 99 (office), +375 29 348 05 36, esamoilovich@gmail.com. ©Самойлович Е. О. и др.

** For correspondence: Samoilovich Elena O., Dr. Sci. (Med.), srt. Filimonova, 23, Minsk, 220114 Republic of Belarus. +375 17 320 88 99 (office), +375 29 348 05 36, esamoilovich@gmail.com © et al.

dose immunization schedule, since 1987 – two-dose) vaccination, carried out in 2019, in 2229 residents of the Republic of Belarus 2–75 years of age are presented. Antibodies were detected using Serion ELISA classic Measles Virus IgG, Virion\Serion, Germany. Antibodies concentration 150 mIU/ml or more was considered as evidence of protection against measles. It was found that the level of seroprevalence against measles in the Republic of Belarus is 84.6%, that is slightly lower than the threshold level (90–95%) sufficient to prevent wide transmission of the virus in case of its importation. Level of seroprevalence was the highest in children 2–5 years old (96.9%) and in adults 46 years of age and older (93.0% or more) and did not reach 90% in all other age groups. The most susceptible to measles were adults 31–40 years old (born 1979–1988) – antibodies in protective concentrations were detected in less than 80% of them (31–35 years old – 78.9% and 36–40 years old – 78.4%). The mean antibody concentration in seropositive individuals also varied in age groups. A high concentration of antibodies (more than 1000 mIU/ml) was observed in children 2–5 years old, as well as in adults over 40 years old. Among the latter, the concentration of antibodies increased with age: 41–45 years old – 1069 mIU/ml, 46–55 years old – 1212 mIU/ml, 56–65 years old – 1582 mIU/ml, 66–75 – 1849 mIU/ml. Among people 6–35 years old it was 500–600 mIU/ml and was slightly higher among persons 36–40 years old (781 mIU/ml). **Conclusions.** For further control of infection, along with maintaining a high (97% or more) level of routine immunization, it is necessary to ensure mopping up immunization of unvaccinated individuals and those without immunization data.

Key words: measles, seroepidemiological research, population immunity, IgG antibodies

No conflict of interest to declare.

For citation: Samoilovich EO, Semeiko GV, Yermalovich MA et al. Population Immunity to Measles in the Republic of Belarus Following Long-Standing Vaccination. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2020; 19 (1): 43–50 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-1-43-50>.

Введение

Несмотря на достигнутые успехи в элиминации кори и краснухи в Европейском регионе, в настоящее время ситуация по кори оценивается как неблагоприятная. В 2018 г. было зарегистрировано более 80 000 случаев кори (в сравнении с 6 000 в 2016 г.), Албания, Чехия, Греция и Соединенное Королевство утратили статус стран, элиминировавших корь [1,2]. В 2019 г. продолжился рост заболеваемости этой инфекцией [3].

Республика Беларусь уже в течение ряда лет расценивается Европейской региональной комиссией по верификации элиминации кори и краснухи как страна, где передача возбудителей обеих инфекций прервана [2]. Однако с ростом заболеваемости корью в регионе и в целом в мире участились завозы вируса кори на территорию Республики Беларусь. Ситуация последних лет привела к тому, что в стране, где в течение пяти десятилетий осуществляется вакцинация против кори с высоким уровнем охвата иммунизацией (с 1967 г. – одна прививка моновакциной против кори, с 1987 – две прививки моновакциной, с 1996 г. используется трехвалентная вакцина против кори, эпидемического паротита и краснухи) и заболеваемость в последние годы (начиная с 2000 г.) составляла менее 1 случая на 1 000 000 населения [4,5], в 2018 г. было зарегистрировано 259 случаев кори (27,4 на 1 000 000). На основании эпидемиологических данных и результатов молекулярно-генетического изучения вирусов кори в 2018 г. было выявлено 40 эпизодов завоза инфекции на территорию Республики Беларусь, из них в 17 случаях вирус получил дальнейшее ограниченное распространение на территории страны, чему, вероятно, способствовало существование восприимчивого населения.

Как известно, корь – это инфекция, требующая высоких значений популяционного иммунитета для ее контроля [6]. Элиминация достигается, когда значительная доля популяции защищена либо за счет перенесенной инфекции, либо вакцинации. Эта доля популяции и определяет уровень популяционного иммунитета. После того, как этот уровень превосходит критический (пороговый), возбудитель оказывается неспособным обеспечить скорость своей репродукции свыше единицы. При такой скорости репродукции инфекция не может поддерживаться в популяции. В соответствии с расчетными данными, пороговый уровень популяционного иммунитета, необходимый для прекращения циркуляции вируса кори, составляет 90–95% [6]. Популяционный иммунитет способен защитить восприимчивых к инфекции, включая младенцев, которые слишком малы, чтобы быть вакцинированными, лиц с противопоказаниями к вакцинации, а также тех, чьим выбором стал отказ от вакцинации. Однако, если популяционный иммунитет не достигнет порогового уровня, завозы вируса кори могут приводить к распространению инфекции и поддержанию циркуляции возбудителя.

Известно, что охват вакцинацией не всегда полностью соответствует уровню популяционного иммунитета. Расхождение может быть связано с существованием первичных (отсутствие формирования антител на введение вакцины) и/или вторичных (быстрая утрата поствакцинального иммунитета) вакцинальных неудач, либо с имеющимися место «приписками» о введении вакцины. Своевременное выяснение истинного состояния популяционного иммунитета способствует разработке целенаправленных мер по контролю инфекции.

Одним из основных инструментов оценки популяционного иммунитета являются сероэпидемиологические

исследования, направленные на установление распространенности специфических IgG [7]. Преимуществом таких исследований является возможность предоставления достоверной количественной характеристики иммунологической структуры различных возрастных и территориальных групп населения. Эти данные и данные об уровне и структуре заболеваемости, охвате профилактическими прививками позволяют прогнозировать ситуацию и определять объем и широту необходимых профилактических и санитарно-противоэпидемических мероприятий. В то же время серозидемиологические исследования имеют и ряд ограничений, которые необходимо учитывать при их планировании (полученные результаты определения IgG зависят от чувствительности и специфичности используемых тест-систем и не позволяют идентифицировать различия между поствакцинальными и постинфекционными антителами; высокая стоимость исследования; вероятность смещений (ошибок), если выборка не является репрезентативной).

Цель настоящей работы – оценка популяционного иммунитета к кори в Республике Беларусь, определение его возрастных и региональных характеристик для идентификации групп повышенного риска распространения инфекции.

Материалы и методы

Расчет выборки для проведения исследования

Для проведения серозидемиологического исследования по изучению популяционного иммунитета к кори были определены восемь ключевых возрастных групп населения в интервале от 2 до 75 лет: 2–5, 6–15, 16–25, 26–35, 36–45, 46–55, 56–65, 66–75 лет. Предусмотрена возможность проведения исследования в более узких возрастных группах, для этого группы 26–35 и 36–45 лет были разделены на подгруппы 26–30, 31–35 и 36–40 и 41–45 лет соответственно. Для проведения исследований применена кластерная, многоступенчатая выборка с учетом географического принципа, возрастных групп, профессиональных групп (медицинские работники). Размер выборки определяли с учетом численности населения Республики Беларусь, приемлемого уровня точности ($\pm 5\%$), приемлемой степени достоверности (95%), ожидаемого уровня серопревалентности (в зависимости от возрастных групп), влияния дизайна. В соответствии с расчетами, сделанными с помощью калькулятора размера выборки (<http://www.openepi.com/OE2/3/Menu/OpenEpiMenu/htm>) определен минимальный размер выборки для каждого из 7 регионов Республики Беларусь. Расчетное число составило не менее 246 человек из каждого региона (данное число определено для численности населения 100 тыс. человек и более), 1722 – для Республики Беларусь в целом. С учетом дизайна исследования, направленного на расширение отдельных возрастных и территориальных групп, число обследованных доведено до 2229 (коэффициент дизайна 1,29).

Сбор и исследование образцов

Для оценки популяционного иммунитета к кори собраны и исследованы сыворотки крови 2229 человек в возрасте 2–75 лет из всех 7 регионов (6 областей и г. Минск) Республики Беларусь (из областей: Брестской – 316, Витебской – 276, Гомельской – 323, Гродненской – 246, Минской – 342, Могилевской – 255; г. Минска – 471). Подбор лиц для обследования осуществляли методом случайной выборки. Забор сывороток крови был проведен в апреле 2019 г. в соответствии с приказом Министерства здравоохранения от 25.03.2019 г. № 360 «Об оценке состояния популяционного иммунитета» и с письменного согласия каждого из обследуемых. Образцы сывороток крови с соблюдением холодовой цепи доставлены в РНПЦ эпидемиологии и микробиологии, где до проведения исследования хранились при $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Антитела класса G к вирусу кори определяли с использованием иммуноферментной тест-системы Serion ELISA classic Measles Virus IgG производства Virion\Serion, Германия. Концентрацию антител рассчитывали в мМЕ/мл в соответствии с инструкцией производителя. Пороговой концентрацией считали 150 мМЕ/мл (т.е. выявление антител в концентрации 150 мМЕ/мл и более рассматривали как свидетельство защищенности от кори).

Обработка данных и анализ результатов исследования проводились с использованием программ Microsoft Excel (Microsoft®, США), Statistica для Windows (StatSoft®, США). Нормальность распределения признака в выборке определялась с помощью теста Шапиро–Уилка. Использовались параметрические методы описательной статистики для количественных признаков: доля серопозитивных лиц ($p \pm s_p$), средняя арифметическая концентрация антител ($M \pm m$), критерий t (Стьюдента). Доверительные интервалы определяли методом Вальда. Результаты признавались статистически значимыми, если значение ошибки 1-го рода (p) было меньше 0,05, а мощность критерия (M_c) превышала 80%.

Результаты и обсуждение

Анализ вакцинального статуса обследованных

Поскольку вакцинация против кори детям в возрасте 12 месяцев и старше (до 7 лет) введена в 1967 г., а ревакцинация в возрасте 7 лет – в 1987 г., то в соответствии с национальной историей иммунизации из 2229 обследованных 699 (31,4%) (162 в возрасте 2–5 лет и 537 в возрасте 41–55 лет) подлежали однократной вакцинации против кори, 1435 (64,4%, 6–40 лет) – двухкратной вакцинации, 95 (4,3%) (56 лет и старше) по возрасту вакцинация не показана (табл. 1).

Анализ информации о вакцинации из сопроводительных документов к предоставленным образцам показал, что только 5 человек (0,2%) из 2229 обследованных не были привиты

Таблица 1. Вакцинальный статус в отношении кори обследованных лиц
Table 1. Measles vaccine status of the examined persons

Вакцинальный статус Vaccinal status	Подлежали иммунизации в соответствии с национальной стратегией Should be vaccinated according to the national strategy	По данным сопроводительной документации According to the accompanying documentation
Не привиты Unvaccinated	95 (4,3%)	5 (0,2%)
Нет данных Unknown	–	638 (28,6%)
Переболели корью Had measles	–	26 (1,2%)
Одна прививка One doses	699 (31,4%)	570 (25,6%)
Две прививки Two doses	1435 (64,4%)	990 (44,4%)
Всего Total	2229	2229

против кори (по причине отказа от вакцинации), у 638 (28,6%, в основном, взрослые) сведения о вакцинации отсутствовали, 26 человек (1,2%) переболели корью (рис. 1). Оставшиеся 1560 обследованных (70,0%) были привиты по крайней мере один раз. Сведения о получении двух прививок имели 990 (44,4%) обследованных.

Среди обследованных было 158 медицинских работников (возраст 19–63 года). Из них не привит – 1 (0,6%), переболел – 1 (0,6%), без данных о прививках – 45 (28,5%), привиты против кори – 111 (70,3%) (одна прививка – 48 (30,4%), две – 63 (39,9%)).

Анализ прививочного статуса в отношении кори обследованных лиц подтвердил репрезентативность

выборки. В число обследованных вошли как привитые против кори лица, получившие одну или две прививки, так и не привитые лица или не имеющие сведений о прививках (табл. 1, рис. 1). Не имели сведений о вакцинации в основном взрослые. Вероятно, среди них есть и лица, вакцинированные против кори в детстве, но найти эту информацию не представляется возможным.

Оценка распространенности противокоревых IgG

Результаты выявления уровня антител к вирусу кори у 2229 жителей Республики Беларусь показали, что антитела в защитной концентрации имели 1885 (84,6%) из них (табл. 2). Анализ территориального распределения свидетельствовал о том, что

Рисунок 1. Анализ вакцинального статуса обследованных по возрастам (по данным сопроводительной документации)
Figure 1. Vaccination status of the investigated according in the age groups to the accompanying documentation

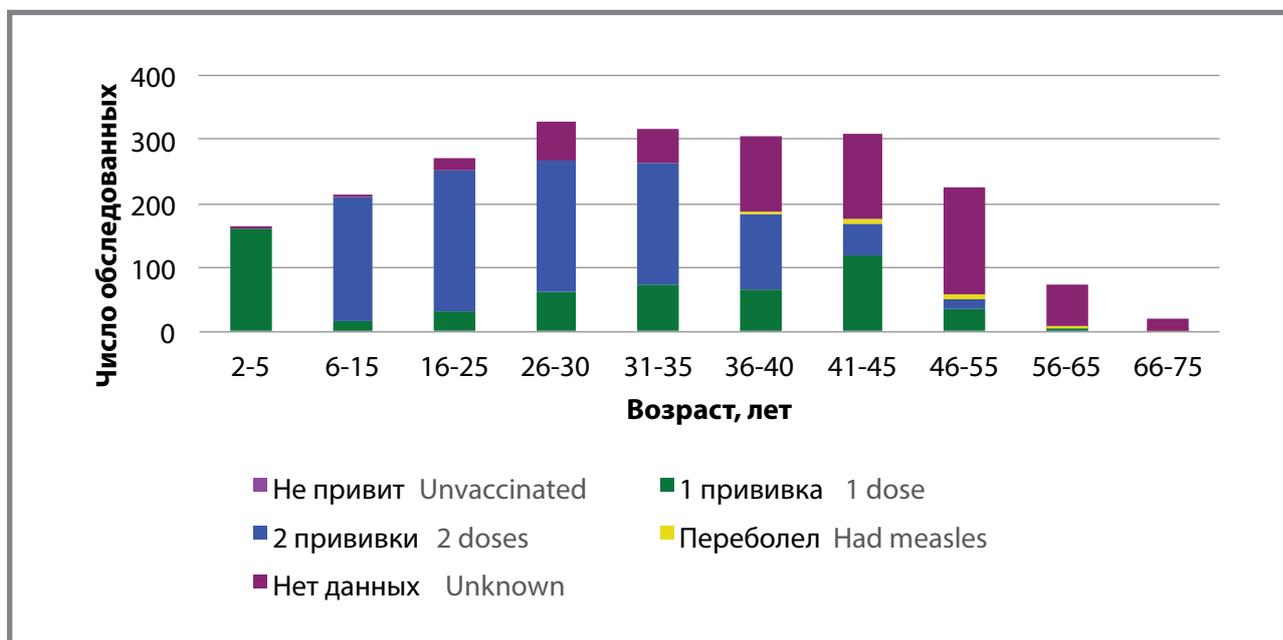


Таблица 2. Популяционный иммунитет к кори в регионах Республики Беларусь, 2019 г.
Table 2. Population immunity to measles in the regions of the Republic of Belarus, 2019

Регион (область) Region	Число обследованных Number of investigated	Число серопозитивных лиц Number of seropositive	Доля серопозитивных лиц, ($p \pm s_p$) % Proportion of seropositive, ($p \pm s_p$) %	Средняя концентрация антител, ($M \pm m$) мМЕ/мл Mean concentration of antibodies, ($M \pm m$) mIU/ml
Брестская Brest	316	276	87,3% \pm 1,87	998 \pm 47,07
Витебская Vitebsk	276	240	87,0% \pm 2,02	766 \pm 62,41
Гомельская Gomel	323	278	86,1% \pm 1,93	801 \pm 38,46
Гродненская Grodno	246	208	84,6% \pm 2,30	746 \pm 62,55
г. Минск Minsk city	471	404	85,8% \pm 1,61	782 \pm 44,23
Минская Minsk	342	285	83,3% \pm 1,99	848 \pm 53,28
Могилевская Mogilev	255	194	76,1% \pm 2,67	976 \pm 66,52
Республика Беларусь Republic of Belarus	2229	1885	84,6% \pm 0,77	840 \pm 20,69

доля иммунных к кори лиц ни в одной из областей не достигла порогового уровня 90%. Уровень иммунной прослойки варьировал во всех областях и г. Минске от 83,3% до 87,3%, за исключением Могилевской области, где он был достоверно более низким и составлял 76,1% ($p \leq 0,05$).

Анализ возрастного распределения показал, что уровень серопозитивных значительно различался в возрастных группах населения (табл. 3). Он был наиболее высоким у детей 2–5 лет (96,9%), а также у взрослых 46 лет и старше (93,0% и более). Среди 21 обследованного в возрасте 66–75 лет ни одного неиммунного выявлено не было. Значительно более низкий уровень серопозитивных (менее 90%) был выявлен среди лиц в возрасте от 6 до 45 лет. У детей и подростков 6–15 лет он составил 81,2%, лиц в возрасте 16–26 лет – 81,2%, 26–30 – 84,4% и 41–45 – 85,2%. Наиболее восприимчивыми к кори являлись взрослые 31–40 лет (1979–1988 года рождения) – антитела к кори в защитной концентрации были выявлены менее чем у 80% обследованных (31–35 лет – 78,9% и 36–40 лет – 78,4%).

Напряженность иммунитета (средняя концентрация антител у серопозитивных) также различалась в возрастных группах населения (табл. 3). Высокая концентрация антител (более 1000 мМЕ/мл) отмечалась у детей 2–5 лет, а также у взрослых старше 40 лет. Среди последних концентрация антител повышалась с возрастом: 41–45 лет – 1069 мМЕ/мл, 46–55 лет – 1212 мМЕ/мл, 56–65 лет – 1582 мМЕ/мл, 66–75 – 1849 мМЕ/мл. Среди лиц 6–35 лет она находилась в пределах

500–600 мМЕ/мл (т.е. в 3–4 раза превышала пороговую концентрацию), и была несколько выше среди лиц 36–40 лет (781 мМЕ/мл).

Среди 158 обследованных медицинских работников у 141 (89,2%) были выявлены антитела к кори. Доля восприимчивых к кори в возрастных группах 16–25 лет, 26–30, 31–35, 36–40, 41–45 составила соответственно 13,3%, 12,9%, 11,1%, 16,7% и 11,1%. Восприимчивых к кори медицинских работников в возрасте старше 45 лет выявлено не было.

Сравнительный анализ результатов исследования популяционного иммунитета к кори в 2019 и 2011 гг.

Сравнение полученных в 2019 г. данных с результатами исследования 2011 г., выполненными в той же лаборатории с использованием тест-систем одного и того же производителя (Virion\Serion, Германия), показало, что доля серопозитивных лиц в 2019 г. снизилась ($p \leq 0,001$). При исследовании в 2011 г. 695 сывороток крови от жителей различных регионов Республики Беларусь в возрасте 2–60 лет, антитела к кори в защитной концентрации были выявлены у 656 из них (94,3%). Единственной возрастной группой, где иммунитет к кори не достиг 90% порогового уровня (составил 84,2%) стала возрастная группа 20–29 лет [8].

Напряженность иммунитета к кори в 2011 г. также была несколько выше, чем в 2019 г. (960,4 и 840,0 мМЕ/мл соответственно). Как в 2011 г., так и в 2019 г. наиболее высокая концентрация антител отмечалась в старших возрастных

Таблица 3. Популяционный иммунитет к кори в возрастных группах населения Республики Беларусь, 2019 г.
Table 3. Population immunity to measles in age groups of the Republic of Belarus, 2019

Возрастная группа, лет Age, years	Число обследованных Number of investigated	Число серопозитивных лиц Number of seropositive	Доля серопозитивных лиц, ($p \pm s_p$) % Proportion of seropositive, ($p \pm s_p$) %	Средняя концентрация антител, ($M \pm m$) мМЕ/мл Mean concentration of antibodies, ($M \pm m$) mIU/ml
2–5	162	157	96,9 ± 1,36	1228 ± 71,88
6–15	213	173	81,2 ± 2,68	500 ± 67,72
16–25	271	210	81,2 ± 2,37	600 ± 60,90
26–30	328	276	84,1 ± 2,02	535 ± 54,03
31–35	317	250	78,9 ± 2,29	582 ± 56,64
36–40	306	240	78,4 ± 2,35	781 ± 55,15
41–45	310	264	85,2 ± 2,02	1069 ± 55,24
46–55	227	211	93,0 ± 1,69	1212 ± 61,59
56–65	74	73	98,6 ± 1,37	1582 ± 104,70
66–75	21	21	100,0 ± 4,16	1849 ± 196,20
Всего Total	2229	1885	84,6 ± 0,77	840 ± 20,69

группах обследованных лиц. Самая низкая концентрация антител в 2011 г. отмечалась в возрастной группе 20–29 лет (610,7 мМЕ/мл).

Таким образом, полученные в 2019 г. результаты показали более низкий уровень популяционного иммунитета (84,6%) в сравнении с результатами 2011 г. (94,3%). В 2011 г. популяционный иммунитет не достигал пороговых значений лишь в одной из возрастных групп населения (20–29 лет, т.е. рожденные в 1982–1991 гг., 84,2%) [8]. Наши данные коррелировали с данными оценки популяционного иммунитета к кори в США в 2009–2010 гг. При высоком уровне иммунитета в целом (92,0%) одна возрастная группа (30–39 лет) показывала существенно более низкий уровень защищенности (87,9%) [9]. В 2019 г. в Беларуси лица, относящиеся к возрастным группам 31–35 и 36–40 лет (т.е. 1979–1988 годов рождения) являлись наиболее восприимчивыми к кори (менее 80% серопозитивных). Однако наряду с этими возрастными группами в 2019 г. иммунитет к кори не достиг порогового уровня и среди лиц 6–30 лет, а также 41–45 лет. Дети 2–5 лет, как в 2011 г., так и в 2019 г., имели высокий уровень защищенности, как и лица старше 40 лет в 2011 г. и старше 46 лет в 2019 г. Высокий уровень серопозитивных с высокой концентрацией антител среди лиц старшего возраста объясняется тем, что в большинстве случаев они переболели корью.

Настораживает тот факт, что результаты 2019 г. показали несоответствие популяционного иммунитета пороговым значениям в широком диапазоне возрастных групп (6–46 лет). Самый большой вопрос и тревогу вызывает это несоответствие

в группах детей и подростков, которые подлежали недавней иммунизации против кори. Как было показано в исследованиях последних лет, вероятно, недостаточно высокий популяционный иммунитет у взрослых может быть приемлем и не мешает элиминации кори, если он будет высоким у детей, особенно школьного возраста, которые играют ключевую роль в передаче вируса [10].

Несмотря на то, что продолжительность защиты после вакцинации против кори является более изменчивой, чем после инфицирования диким вирусом кори, считается, что однократная доза правильно введенной вакцины против кори, которая приводит к сероконверсии, обеспечит пожизненную защиту для большинства здоровых людей [11]. Сероконверсия после первой прививки составляет 96% [12]. Вторая прививка снижает число восприимчивых к кори детей за счет иммунизации тех, кто не ответил на первую дозу или не получил ее. По данным многолетних наблюдений эффективность одной прививки в предотвращении заболеваемости составляет 93%, двух – 97% [12].

С одной стороны, данные литературы свидетельствуют о том, что даже в странах, где корь не является эндемичной, поствакцинальные антитела персистируют в течение десятилетий [13,14]. В тоже время в ряде работ отмечается, что концентрация поствакцинальных антител снижается с годами. Так, Seagle et al. в результате выполнения продольного когортного исследования в США показали, что она снижается на 6,3–9,7% в год после второй прививки и к концу 12-летнего периода наблюдения небольшая часть серопозитивных лиц, находившихся под наблюдением, оказались серонегативными [15]. Проведенное

в Австралии исследование 2729 сывороток крови, отобранных в 2012–2013 гг., выявило 80,8% позитивных и 8,9% с сомнительным результатом. В сравнении с результатами исследований 1996–1999, 2002 и 2007 гг. выявлена тенденция повышения уровня серонегативных среди лиц 10–39 лет [16].

Проведенный Dimech W и Mulders MN анализ результатов исследования популяционного иммунитета к кори, опубликованных в литературе в 1998–2014 гг., свидетельствует об утрате материнского иммунитета к 9 месяцам жизни ребенка и позволяет выделить две группы повышенного риска инфицирования корью: лица в возрасте 15–30 лет и мигранты [17]. Как следует из представленных данных, группа повышенного риска инфицирования корью является достаточно широкой (подростки и молодые взрослые), однако не столь широкой, как в наших исследованиях.

Многие исследователи также отмечают отсутствие полного соответствия результатов оценки популяционного иммунитета данным охвата вакцинацией и показателям заболеваемости. Возможно, несмотря на утрату поствакцинальных антител, некоторые из серонегативных лиц могут быть защищены от кори посредством клеточного иммунитета [18]. Нельзя также исключить, что это несоответствие имеет место по причине того, что общепринятые подходы к оценке защищенности от кори были определены несколько десятилетий назад в эндемичных регионах и могут не быть оптимальными и требуют пересмотра при проведении серологических исследований в условиях элиминации кори. Заболеваемость корью в Республике Беларусь является подтверждением этому. Несмотря на некоторое ухудшение эпидемической ситуации по кори в последние годы (259 заболевших в 2018 г., 201– в 2019 г.), крупных вспышек, какие имеют место в других странах Европейского региона ВОЗ, в Республике Беларусь не зарегистрировано. Анализ возрастного состава заболевших в годы подъема заболеваемости (2011 г. – 51 случай, 2014 г. – 64 случая, 2018 г. – 259 случаев) свидетельствует о том, что корь существенно повзрослела. Доля взрослых лиц (20 лет и старше) среди заболевших составила в 2011 г. 72,6%, 2014 г. – 95,1%, 2018 г. – 71,1%. Самый старший заболевший в 2011 г. был в возрасте 54 г., в 2014 г. – 59 лет, в 2018 г. – 65 лет. Результаты анализа заболеваемости свидетельствуют о сосредоточении восприимчивых к кори лиц среди взрослых (в основном 25–45 лет), тогда как данные оценки популяционного иммунитета показывают высокую долю лиц, восприимчивых к кори, начиная с 6-летнего возраста. В то же время нельзя не обратить внимание и на тот факт, что доля детей 1–14 лет среди заболевших корью в 2018 г. увеличилась до 20,0% (в сравнении с 7,8% в 2011 г. и 3,3% в 2014 г.).

Несмотря на то, что выявление IgG к кори в ИФА является основным методом изучения популяционного иммунитета, известно, что этот метод уступает

по своей чувствительности и специфичности реакции нейтрализации (метод редукции бляшкообразования) и, следовательно, доля серонегативных лиц, установленных при исследовании в ИФА, может быть несколько завышенной [19,20]. Согласно результатам наших ранее проведенных исследований, при тестировании в ИФА ложнонегативные результаты составляют 5% [21]. На основании этого можно предположить, что при проведении ретестирования 344 негативных в ИФА сывороток 2019 г., в 17 сыворотках удалось бы обнаружить нейтрализующие антитела, и, таким образом, доля серопозитивных сывороток составила бы 85,3%. И хотя истинный процент серопозитивных лиц в популяции стал бы несколько выше, чем было исходно выявлено в ИФА, эти различия не являются принципиально значимыми.

Схожие данные получены и канадскими исследователями. Уровень популяционного иммунитета к кори среди лиц 1–39 лет в провинции Онтарио, Канада, при исследовании в ИФА составил 79,6%. По результатам исследования отрицательных и сомнительных сывороток в реакции редукции бляшкообразования уровень популяционного иммунитета составил 86,3% [22]. Учитывая трудоемкость реакции нейтрализации, несмотря на несколько более высокую чувствительность этого метода в сравнении с ИФА, метод ИФА по-прежнему рассматривается как наиболее подходящий для проведения популяционных исследований и позволяет с высокой степенью достоверности оценить уровень защищенности населения от кори.

Таким образом, полученные результаты исследований свидетельствуют о том, что уровень популяционного иммунитета к кори в Республике Беларусь в 2019 г. составляет 84,6%, что несколько ниже порогового уровня (90–95%), позволяющего предотвратить трансмиссию вируса в случае его завоза. К сожалению, уровень иммунитета ниже 90% выявлен во многих возрастных группах населения (от 6 до 45 лет). Особую озабоченность вызывает недостаточно высокий уровень иммунитета у детей и подростков, которые играют ключевую роль в передаче вируса.

Для дальнейшего контроля ситуации по кори целесообразно поддерживать высокий (97% и выше) уровень рутинной иммунизации против кори в декретированных возрастах (12 месяцев и 6 лет); выявить и обеспечить проведение вакцинации не болевших корью не привитых детей в возрасте 1–5 лет, а также не болевших корью не привитых лиц, лиц без данных о прививках и лиц, получивших одну прививку в возрасте от 6 до 40 лет, а в группах риска – до 45 лет.

Несмотря на высокий охват вакцинацией, важно мониторировать уровень антител к вирусу кори у лиц, относящихся к группам высокого риска, в том числе у медицинских работников, а также периодически проводить исследование репрезентативных групп из всей популяции.

Литература

1. Европейское региональное бюро Всемирной организации здравоохранения. Эпидемиологическая справка ВОЗ. 2019. № 1. С. 1–10. Доступно на: http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0019/403156/EpiBrief_1_2019_RU.pdf?ua=1.
2. Европейское региональное бюро Всемирной организации здравоохранения. Восьмое совещание Европейской региональной комиссии по верификации элиминации кори и краснухи (РКВ), Варшава, Польша, 12–14 июня 2019 г. Доступно по: http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0003/417900/RVC_Rus.pdf?ua=1. Ссылка активна 21 января 2020.
3. Европейское региональное бюро Всемирной организации здравоохранения. Эпидемиологическая справка ВОЗ. 2019. № 2. С. 1–7. Доступно на: http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0019/410851/EpiBrief_2_2019_Russian.PDF?ua=1. Ссылка активна на 14 января 2020.
4. Самоилович Е.О. Надзор за корью в Республике Беларусь; подготовка к верификации элиминации инфекции. // Медицинский журнал. 2014. № 2. С. 94–99. Доступно на: <https://medmag.bsmu.by/category48/article2292/>.
5. Самоилович Е. О., Семейко Г. В., Ермолович М. А., и др. Достижения в элиминации кори и краснухи в Республике Беларусь. // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2016. Т. 15, № 4. С. 94–99. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2016-15-4-94-99>.
6. Anderson RM, May RM. *Infectious Diseases of Humans: Dynamics and Control*. Oxford: University press, 1992.
7. World Health Organization Regional Office for Europe. *Guidance on conducting serosurveys in support of measles and rubella elimination in the WHO European Region*. Copenhagen, Denmark; 2013. P. 1–25. Доступно на: http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0011/236648/Guidance-on-conducting-serosurveys-in-support-of-measles-and-rubella-elimination-in-the-WHO-European-Region.pdf.
8. Самоилович Е. О., Свирчевская Е. Ю., Ермолович М. А. и др. Популяционный иммунитет к кори в Республике Беларусь в 2011 г. В сб. науч. тр.: *Современные проблемы инфекционной патологии человека*. Минск: РНМБ; 2011. Вып. 4. С. 44–47. Доступно на: <http://belriem.by/images/docs/sb2012.pdf>.
9. Lebo EJ, Kruszon-Moran DM, Marin M et al. Seroprevalence of measles, mumps, rubella and varicella antibodies in the United States population, 2009–2010. // *Open Forum Infect Dis*. 2015. Vol. 2, N 1. ofv006. doi: 10.1093/ofid/ofv006.
10. Funk S, Knapp JK, Lebo E et al. Combining serological and contact data to derive target immunity levels for achieving and maintaining measles elimination. *BMC Med*. 2019; 17: 180. doi:10.1186/s12916-019-1413-7
11. Коревые вакцины: документ по позиции ВОЗ – апрель 2017 // *Еженедельный эпидемиологический бюллетень* 28 апреля 2017 года. 2017. Т. 92, № 17. С. 205–228. Доступно на: https://www.who.int/immunization/policy/position_papers/PP_measles_apr_2017_RU.pdf?ua=1.
12. McLean HQ, Fiebelkom AP, Temte J et al. Centers for Disease Control and Prevention. *Prevention of Measles, Rubella, Congenital Rubella Syndrome, and mumps, 2013: Summary Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*. *MMWR Recomm. Rep*. 2013. Vol. 62, RR-04. P. 1–34. Erratum in: *MMWR Recomm. Rep*. 2015. Vol. 64, N 9. P. 259.
13. Davidkin I, Jokinen S, Broman M et al. Persistence of measles, mumps, and rubella antibodies in an MMR-vaccinated cohort: a 20-year follow-up. *J Infect Dis*. 2008. Vol. 197, N 7. P. 950–956. doi: 10.1086/528993.
14. Dine MS, Hutchins SS, Thomas A et al. Persistence of vaccine-induced antibody to measles 26–33 years after vaccination. *J. Infect. Dis*. 2004. Vol. 189, Suppl. 1. P. S123–S130.
15. Seagle EE, Bednarczyk RA, Hill T et al. Measles, mumps and rubella antibody patterns of persistence and rate of decline following the second dose of the MMR vaccine. *Vaccine*. 2018. Vol. 36, N 6. P. 818–826. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.12.075.
16. Gidding HF, Quinn HE, Hueston L et al. Declining measles antibodies in the era of elimination: Australia's experience. *Vaccine*. 2018. Vol. 36, N 4. P. 507–513. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.12.002.
17. Dimich W, Mulders MN A. 16-year review of seroprevalence studies on measles and rubella. *Vaccine*. 2016. Vol. 34, N 35: 4110–4118. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.06.002.
18. World Health Organization. *The Immunological Basis for Immunization Series. Module 7: Measles – Update 2009*. Geneva, CH: WHO Press, 2009. Доступно на: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44038/9789241597555_eng.pdf?sequence=1.
19. Tischer A, Gassner M, Richard J et al. Vaccinated students with negative enzyme immunoassay results show positive measles virus-specific antibody levels by immunofluorescence and plaque neutralization test. *J. Clin. Virol*. 2007. Vol. 38, N 3. P. 204–209.
20. Cohen BJ, Doblas D, Andrews N. Comparison of plaque reduction neutralisation test (PRNT) and measles virus-specific IgG ELISA for assessing immunogenicity of measles vaccination. *Vaccine*. 2008. Vol. 26, N 50. P. 6392–6397. doi: 10.1016/j.vaccine.2008.08.074.
21. Свирчевская Е. Ю. Эпидемиологический и вирусологический мониторинг кори на этапе ее элиминации в Республике Беларусь [дисс. ... канд. биол. наук. Минск; 2008.
22. Bolotin S, Severini A, Hatchette T et al. Assessment of population immunity to measles in Ontario, Canada: a Canadian Immune Research Network (CIRN) study. *Human Vaccines & Immunization*. 2019. <https://doi.org/10.1080/21645515.2019.1619402>

References

1. World Health Organization Regional Office for Europe. *WHO EpiBrief*. 2019; (1): 1–9. Available at: http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0013/400252/EpiBrief_1_2019_EN.pdf?ua=1.
2. World Health Organization Regional Office for Europe. 8th Meeting of the European Regional Verification Commission for Measles and Rubella Elimination (RVC), Warsaw, Poland, 12–14 June 2019. Available at: http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0019/413236/8th-RVC-Report.pdf?ua=1.
3. World Health Organization Regional Office for Europe. *WHO EpiBrief*. 2019; (2): 1–7. Available at: http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0017/410714/EpiBrief_2_2019_EN.pdf.
4. Samoiloivich EO. Measles surveillance in Belarus: background for verification of infection elimination. *Medical Journal*. 2014; (2): 94–99. Available at: <https://medmag.bsmu.by/category48/article2292/>. (In Russ.)
5. Samoiloivich EO, Semeiko GV, Yermalovich MA, et al. Achievements in measles and rubella elimination in the Republic of Belarus. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2016; 15 (4): 94–99 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2016-15-4-94-99>.
6. Anderson RM, May RM. *Infectious Diseases of Humans: Dynamics and Control*. Oxford: University press, 1992.
7. World Health Organization Regional Office for Europe. *Guidance on conducting serosurveys in support of measles and rubella elimination in the WHO European Region*. Copenhagen, Denmark. 2013: 1–25. Available at: http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0011/236648/Guidance-on-conducting-serosurveys-in-support-of-measles-and-rubella-elimination-in-the-WHO-European-Region.pdf. Accessed: 20 Jan 2020.
8. Samoiloivich EO, Svirchevskaya EYu, Yermalovich MA et al. Herd immunity to measles in the Republic of Belarus, 2011. In: *Sovremennye problemy infektsionnoy patologii cheloveka*. Minsk: RSM; 2011. Issue 4: 44–47 (in Russ.). Available at: http://med.by/content/ellibsc/RNPEIM/rncpeim_2011_4.pdf. Accessed: 20 Jan 2020.
9. Lebo EJ, Kruszon-Moran DM, Marin M et al. Seroprevalence of measles, mumps, rubella and varicella antibodies in the United States population, 2009–2010. *Open Forum Infect Dis*. 2015; 2 (1): ofv006. doi: 10.1093/ofid/ofv006.
10. Funk S, Knapp JK, Lebo E et al. Combining serological and contact data to derive target immunity levels for achieving and maintaining measles elimination. *BMC Med*. 2019; 17: 180. doi:10.1186/s12916-019-1413-7
11. Measles vaccines: WHO position paper – April 2017. *Weekly Epidemiol Record*. 28 Apr 2017; 92 (17):205–28. Available at: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255149/1/WER9217.pdf?ua=128>. Available at: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255149/1/WER9217.pdf?ua=1>.
12. McLean HQ, Fiebelkom AP, Temte J et al. Centers for Disease Control and Prevention. *Prevention of Measles, Rubella, Congenital Rubella Syndrome, and mumps, 2013: Summary Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*. *MMWR Recomm. Rep*. 2013; 62, RR-04: 1–34. Erratum in: *MMWR Recomm. Rep*. 2015; 64 (9): 259.
13. Davidkin I, Jokinen S, Broman M et al. Persistence of measles, mumps, and rubella antibodies in an MMR-vaccinated cohort: a 20-year follow-up. *J Infect Dis*. 2008; 197 (7): 950–956. doi:10.1086/528993.
14. Dine MS, Hutchins SS, Thomas A et al. Persistence of vaccine-induced antibody to measles 26–33 years after vaccination. *J. Infect. Dis*. 2004; 189 (Suppl. 1): S123–S130.
15. Seagle EE, Bednarczyk RA, Hill T et al. Measles, mumps and rubella antibody patterns of persistence and rate of decline following the second dose of the MMR vaccine. *Vaccine*. 2018; 36 (6): 818–826. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.12.075.
16. Gidding HF, Quinn HE, Hueston L et al. Declining measles antibodies in the era of elimination: Australia's experience. *Vaccine*. 2018; 36 (4): 507–513. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.12.002.
17. Dimich W, Mulders MN A. 16-year review of seroprevalence studies on measles and rubella. *Vaccine*. 2016; 34 (35): 4110–4118. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.06.002.
18. World Health Organization. *The Immunological Basis for Immunization Series. Module 7: Measles – Update 2009*. Geneva, CH: WHO Press, 2009. Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44038/9789241597555_eng.pdf?sequence=1.
19. Tischer A, Gassner M, Richard J et al. Vaccinated students with negative enzyme immunoassay results show positive measles virus-specific antibody levels by immunofluorescence and plaque neutralization test. *J. Clin. Virol*. 2007; 38 (3): 204–209.
20. Cohen BJ, Doblas D, Andrews N. Comparison of plaque reduction neutralisation test (PRNT) and measles virus-specific IgG ELISA for assessing immunogenicity of measles vaccination. *Vaccine*. 2008; 26 (50): 6392–6397. doi: 10.1016/j.vaccine.2008.08.074.
21. Свирчевская Е. Ю. *Эпидемиологический и вирусологический мониторинг кори на этапе ее элиминации в Республике Беларусь [диссертация]*. Минск; 2008.
22. Bolotin S, Severini A, Hatchette T et al. Assessment of population immunity to measles in Ontario, Canada: a Canadian Immune Research Network (CIRN) study. *Human Vaccines & Immunization*. 2019. <https://doi.org/10.1080/21645515.2019.1619402>

Об авторах

- Елена Олеговна Самоилович – д. м. н., профессор, заведующая лабораторией вакциноуправляемых инфекций Республиканского научно-практического центра эпидемиологии и микробиологии. +375 17 320 88 99, esamoilovich@gmail.com.
- Галина Валерьевна Семейко – к. б. н., ведущий научный сотрудник лаборатории вакциноуправляемых инфекций Республиканского научно-практического центра эпидемиологии и микробиологии. +375 17 325 70 97, g-semeiko@yandex.ru.
- Марина Анатольевна Ермолович – к. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории вакциноуправляемых инфекций Республиканского научно-практического центра эпидемиологии и микробиологии, +375 17 325 70 97, yermalovich@mail.ru.
- Ирина Николаевна Глинская – к. м. н., заместитель главного врача по эпидемиологии Республиканского центра гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья. +375 17 374 42 33, irinaglinskaya@yandex.ru.
- Вероника Станиславовна Высоцкая – заведующая отделением иммунопрофилактики отдела эпидемиологии Республиканского центра гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья. + 375 17 375 99 83, zavimun@rcheph.by.

Поступила: 12.01.2020. Принята к печати: 05.02.2020.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- Elena O. Samoiloivich – Dr. Sci. (Med.), professor, head of the laboratory of Vaccine-Controlled Infections of the Republican Scientific and Practical Center for Epidemiology and Microbiology. +375 17 320 88 99, esamoilovich@gmail.com.
- Galina V. Semeiko – Cand. Sci. (Biol.), leading researcher, Laboratory of Vaccine-Controlled Infections, Republican Scientific and Practical Center for Epidemiology and Microbiology. +375 17 325 70 97, g-semeiko@yandex.ru.
- Marina A. Yermalovich – Cand. Sci. (Med.), leading researcher at the vaccine-controlled infections laboratory of the Republican Scientific and Practical Center for Epidemiology and Microbiology, +375 17 325 70 97, yermalovich@mail.ru.
- Irina N. Glinskaya – Cand. Sci. (Med.), deputy chief physician for epidemiology at the Republican Center for Hygiene, Epidemiology and Public Health. +375 17 374 42 33, irinaglinskaya@yandex.ru.
- Veronika S. Vysotskaya – head of the Department of Immunoprophylaxis of the Department of Epidemiology of the Republican Center for Hygiene, Epidemiology and Public Health. + 375 17 375 99 83, zavimun@rcheph.by.

Received: 12.01.2020. Accepted: 05.02.2020.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-1-51-57>

Состояние влагалищного биоценоза как фактор риска возникновения различных вариантов преждевременных родов

А. В. Сергеева*¹, Н. Ю. Каткова¹, О. И. Бодрикова^{1,2}, О. В. Ковалишена¹,
И. М. Безрукова^{1,2}, К. Б. Покусаева^{1,2}

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

²ГБУЗ НО «Дзержинский перинатальный центр», г. Дзержинск

Резюме

Актуальность. Преждевременные роды (ПР) в этиопатогенетическом отношении – клинический синдром, характеризующийся полиэтиологичностью, хроническим течением процесса, участием плода в патогенезе, разнообразием клинической симптоматики и вовлеченностью генетических факторов и факторов окружающей среды. Инфекционный фактор рассматривается в качестве ведущего по развитию риска ПР. По данным литературы более 40% ПР обусловлено наличием инфекционного процесса. Наиболее значимыми являются внутриматочная и цервика-вагинальная инфекции. **Целью исследования** явилась клинико-микробиологическая оценка состояния влагалищного биотопа у рожениц с различными вариантами спонтанных преждевременных родов. **Материалы и методы.** Диагностический комплекс включал бактериоскопические, бактериологические, а также молекулярно-генетические исследования. Объектом исследования явились беременные со своевременными физиологическими родами и с различными типами преждевременных родов, которые были госпитализированы в специализированные медицинские организации Нижегородской области. Всего обследовано 260 пациенток, проведено 1000 исследований. Материалом для исследований было содержимое влагалища и цервикального канала. **Результаты.** Состояние влагалищного биоценоза характеризовалось выраженной неравномерностью у пациенток с различными вариантами спонтанных преждевременных родов. У рожениц с преждевременным разрывом плодных оболочек достоверно часто встречался местный воспалительный процесс с преобладанием условно-патогенной микрофлоры над лактобактериями. Среди пациенток с истинными ПР и со своевременными физиологическими родами в составе влагалищного биотопа преобладала лактофлора. У женщин с преждевременными родами с истинно-цервикальной недостаточностью отмечались смешанные нарушения вагинального биоценоза. **Выводы.** Риск развития спонтанных преждевременных родов достоверно определяется состоянием влагалищного биоценоза.

Ключевые слова: преждевременные роды; угрожающие преждевременные роды; физиологическая беременность; влагалищный биоценоз; инфекционный фактор

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Сергеева А. В., Каткова Н. Ю., Бодрикова О. И. и др. Состояние влагалищного биоценоза как фактор риска возникновения различных вариантов преждевременных родов. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2020; 19 (1): 51–57. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-1-51-57>.

Clinical and Microbiological Characteristics of the State of Vaginal Biocenosis among Patients with Preterm Labor

AV Sergeeva**¹, NYu Katkova¹, OI Bodrikova^{1,2}, OV Kovalishena¹, IM Bezrukova^{1,2}, KB Pokusaeva¹

¹Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

²Dzerzhinsky Perinatal Center, Dzerzhinsk, Russia

Abstract

Relevance. Premature birth (PR) in the etiopathogenetic relationship is a clinical syndrome characterized by polyetiology, a chronic course of the process, the participation of the fetus in pathogenesis, a variety of clinical symptoms, and the involvement of genetic and environmental factors. The infectious factor is considered as the leading risk for the development of PR. According to the literature, more than 40% of PR is due to the presence of an infectious process. The most significant are intrauterine and cervical vaginal infections. **Purpose** of the study was a clinical and microbiological assessment of the state of the vaginal biotope in women

* Для переписки: Сергеева Анжелика Вячеславовна, к. м. н., доцент, доцент кафедры эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины Приволжского исследовательского медицинского университета, 603950, 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. ©Сергеева А. В. и др.

** For correspondence: Sergeeva Anzhelika V., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Epidemiology, Microbiology and Evidence-Based Medicine of Privolzhsky Research Medical University, 10/1 Minin and Pozharsky, square, BOX-470, Nizhny Novgorod 603950, Russia. +7-831-439-09-43, +7 (903) 060-39-84, sergeeva-2013@yandex.ru. © Sergeeva AV et al.

with various options for spontaneous preterm birth. **Materials and methods.** The diagnostic complex included bacterioscopic, bacteriological, and also molecular genetic studies. The object of the study was pregnant women with timely physiological delivery and with various types of preterm birth, who were hospitalized in specialized medical organizations of the Nizhny Novgorod region. A total of 260 patients were examined, and 1000 studies were conducted. Material for research was the contents of the vagina and cervical canal. **Results.** The state of the vaginal biocenosis was characterized by pronounced irregularity in patients with different variants of spontaneous preterm birth. In women with premature rupture of the membranes, a local inflammatory process with the prevalence of conditionally pathogenic microflora over lactic acid bacteria was significantly frequent. Lactoflora prevailed among patients with true PR and with timely physiological labor in the composition of the vaginal biotope. In women with preterm labor with isthmic-cervical insufficiency, there were mixed disorders of the vaginal biocenosis. **Conclusions.** The risk of developing spontaneous preterm birth is reliably determined by the state of the vaginal biocenosis.

Key words: preterm delivery; threatening preterm delivery; physiological pregnancy; vaginal biocenosis, infectious factor
No conflict of interest to declare.

For citation: Sergeeva AV, Katkova NYu, Bodrikova OI et al. Clinical and Microbiological Characteristics of the State of Vaginal Biocenosis among Patients with Preterm Labor. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2020; 19 (1): 51–57 (In Russ.). [https://doi: 10.31631/2073-3046-2020-19-1-51-57](https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-1-51-57).

Введение

Преждевременные роды (ПР) в этиопатогенетическом отношении – клинический синдром, характеризующийся полиэтиологичностью, участием плода в патогенезе, разнообразием клинической симптоматики и вовлеченностью генетических факторов и факторов окружающей среды [1–3].

По данным эпидемиологических исследований, инфекционный фактор рассматривается в качестве ведущего в развитии возникновения ПР [4–6]. Центральная роль в индукции ПР отводится внутриматочной инфекции [7–9]. Согласно данным микробиологических исследований, 25–40% преждевременных родов обусловлены внутриматочной инфекцией [10–14]. Отмечается, что данная патология запускает ПР путем активации системы неспецифического иммунитета [4,12]. Распознавание микроорганизмов происходит при участии специфических рецепторов (TLRs – рецепторов), которые способствуют активации провоспалительных хемокинов и цитокинов, таких как IL8, IL1 β , TNF α . Эндотоксины микроорганизмов и провоспалительные цитокины, в свою очередь, стимулируют выработку простагландинов и других воспалительных медиаторов, ответственных за повышение сократительной способности матки. Повышенная активность протеолитических ферментов приводит к изменению структуры плодных оболочек и их преждевременному разрыву. При этом внутриматочная инфекция может ограничиваться децидуальной оболочкой, а может достигать амниотической полости и плода [3,5–7].

Состояние вагинального микробиоценоза также влияет на исход беременности. Так, у женщин, имеющих дисбиоз влагалища в первом триместре, повышается риск ПР до 35 недель беременности на 75% [7,11]. Многими авторами установлена связь дисбиотических нарушений во влагалище и преждевременного разрыва плодных оболочек (ПРПО) при недоношенной беременности [2–4]. Отмечается, что микроорганизмы, колонизирующие

влагалище, при недостаточном количестве лактобактерий вырабатывают различные протеазы, которые разрушают коллаген, составляющий основу соединительной ткани и определяющий эластичность плодных оболочек [2,7,11]. По данным литературы, в составе микрофлоры влагалища у беременных диагностируются трихомонады, цитомегаловирус, вирус простого герпеса, *Streptococci* группы B, *E. coli*, *Fusobacteria*, *Peptostreptococci*, *Bacterioides*, *Ureaplasma (ureal + parvum)* [2,7,11]. Многие авторы рассматривают цервицит как фактор риска спонтанных ПР [4,13,14]. Установлено, что у 70% пациенток с реализовавшимися ПР была выявлена цервико-вагинальная инфекция [10].

Таким образом, преждевременное прерывание беременности за счет действия комплекса факторов риска и в первую очередь, инфекционного определяют медицинскую, социальную и экономическую значимость этой проблемы. Высокая частота осложнений беременности и течения преждевременных родов может быть причиной неонатальной заболеваемости и смертности новорожденных [1,3,4]. Выявление и анализ факторов риска позволяет дать оценку исходам беременности и соответственно определить приоритетные направления профилактики преждевременных родов. Использование эпидемиологического мониторинга для осуществления оценки распространенности и влияния факторов риска на здоровье пациенток и исход беременности является важным компонентом в системе эпидемиологического надзора за преждевременными родами.

Цель работы – оценить влияние состояния влагалищного биоценоза на риск возникновения различных вариантов преждевременных родов.

Материалы и методы

С целью выявления случаев преждевременных родов было проведено ретроспективное описательное выборочное научное эпидемиологическое исследование данных 260 историй родов

(ф. № 096/у) и журналов записи родов в стационаре (ф. № 010/у) учреждений ГБУЗ НО «Дзержинский перинатальный центр» и ГБУЗ НО «Родильный дом №3» (г. Нижний Новгород) за 2014 и 2015 гг. Критериями включения пациенток в исследование были: одноплодная беременность; отсутствие тяжелых врожденных пороков развития плода; тяжелых экстрагенитальных заболеваний матери, преэклампсии; наличие информированного добровольного согласия на участие в исследовании. Критерием отнесения к группе «случай» было наличие спонтанных преждевременных родов, а к группе «контроль» – своевременных физиологических родов.

Для выявления влияния инфекционного фактора на развитие преждевременных родов проведен корреляционный анализ результатов состояния влагалищного биоценоза путем сравнения двух групп. На первом этапе исследования анализ результатов осуществлен среди пациенток с различными типами преждевременных родов и своевременными физиологическими родами. Для этого были сформированы 2 группы: контрольная (пациентки со своевременными физиологическими родами) – 25 чел. и основная (пациентки со спонтанными преждевременными родами) – 88 чел. Основная группа была разделена в зависимости от инициирующего фактора на следующие подгруппы:

- 1А (ПР с ПРПО) – ПР, начавшиеся с преждевременного разрыва плодных оболочек при отсутствии регулярной родовой деятельности – 36 чел.;
- 1В (истинные ПР) – ПР с регулярной родовой деятельностью при целом плодном пузыре – 28 чел.;
- 1С (ПР с ИЦН) – ПР у пациенток с истмико-цервикальной недостаточностью (ИЦН) во время данной беременности – 24 чел.

На втором этапе проведен сравнительный анализ результатов микробиологический исследований состояния влагалищного биоценоза пациенток с угрожающими преждевременными родами и с физиологической беременностью. Как и на первом этапе, были сформированы две группы: контроля (пациентки с физиологической беременностью) – 45 чел. и основная (пациентки с угрожающими преждевременными родами) – 102 чел. В основной группе были выделены следующие подгруппы: 2А, родившие преждевременно – 49 чел. и 2В, родившие своевременно – 53 чел. Следует отметить, что численность контрольной группы была сопоставима с каждой подгруппой основной группы как среди пациенток с различными типами преждевременных родов и своевременными физиологическими родами, так и среди пациенток с угрожающими преждевременными родами и физиологической беременностью.

Диагностический комплекс включал бактериоскопические, бактериологические, а также молекулярно-генетические исследования. Материалом

для исследований были мазки из влагалища и цервикального канала. Бактериоскопическая диагностика включала микроскопию мазков, окрашенных гематоксилином-эозином и по Грамму, оценку количества лейкоцитов и эпителиоцитов. Бактериологический посев выполнялся на бактериологическом анализаторе «Vitek 2 Compact» (BioMerieux, США) с использованием стандартных сред для грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. С помощью тест-системы «Фемофлор Скрин» (НПО «ДНК-Технология», Москва) проводилось исследование клинического материала из влагалища методом ПЦР с детекцией возбудителей в режиме реального времени (ПЦР-РВ) с количественной оценкой условно-патогенных микроорганизмов и количества *Lactobacillus spp.* Всего было обследовано 260 пациенток и выполнено 1000 исследований

Полученные в работе результаты подвергались статистической обработке на базе интегрированного пакета прикладной программы «Microsoft Office Excel 2010» с использованием методов вариационной статистики, вычислением средней ошибки (m), стандартного отклонения. Оценку средней и ее точность проводили с помощью 95% доверительного интервала (ДИ). Определение степени различия двух выборок проводилась с помощью критерия Стьюдента (t). Выявленные различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Для анализа качественных признаков применялся критерий χ^2 Пирсона.

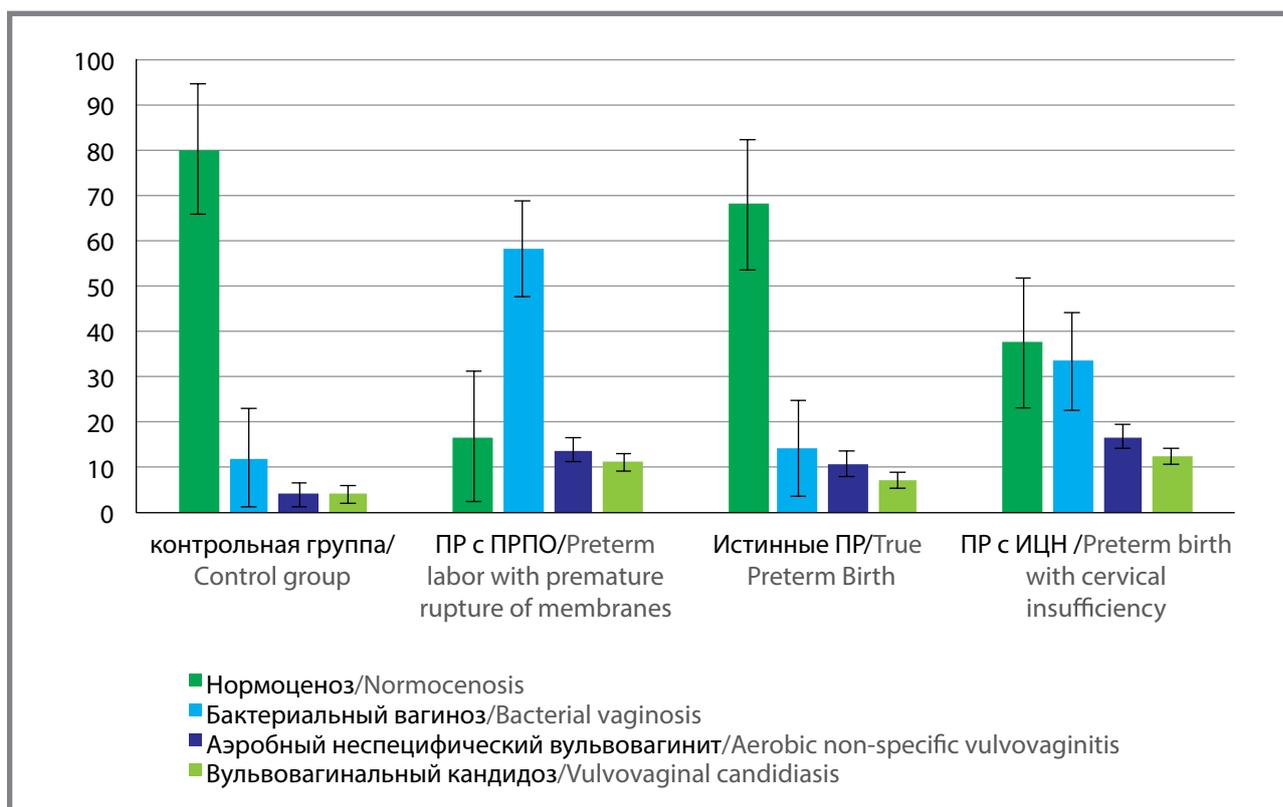
Результаты и обсуждение

На первом этапе работы при анализе лабораторных результатов состояния влагалищного биоценоза у пациенток с различными типами преждевременных родов и своевременными физиологическими родами была выявлена следующие результаты.

При анализе мазков в группе контроля (своевременные физиологические роды) у 88,0% пациенток (95% ДИ 75,4–100) установлена чистота влагалищ I и II степеней. У 12,0% (95% ДИ 0–24,96) рожениц имелось нарушение биоценоза, причем у 8,0% из них был выявлен бактериальный вагиноз, а у 4,0% – вульвовагинальный кандидоз. Бактериологическое исследование влагалищных мазков у пациенток данной группы выявило наличие условно-патогенных микроорганизмов (*Staphylococcus spp.* – 2,8%, *E. coli* – 1,2%, *Candida spp.* – 4,0%) в 8,0% случаев. Соответственно в 92,0% случаев состояние влагалищного биоценоза у пациенток характеризовалось нормоценозом.

Молекулярно-генетический метод выявил: среди женщин из контрольной группы (своевременные физиологические роды) у 80,0% (95% ДИ 64,0–96,0) из них влагалищный биоценоз был представлен нормоценозом. У остальных 20,0% (95% ДИ 4,0–36,0) рожениц установлены дисбиотические нарушения в виде бактериального вагиноза – в 12,0%,

Рисунок 1. Показатели состояния влагалищного биоценоза среди женщин с различными видами родов
Figure 1. Indicators of the state of vaginal biocenosis among women with different types of childbirth



и по 4,0% соответственно вульвовагинальный кандидоз и аэробный неспецифический вульвовагинит (рис. 1).

Преобладающими микроорганизмами в составе влагалищного биоценоза контрольной группы были лактобациллы 84,0% (95% ДИ 69,5–98,5) случаев. Среди условно-патогенной микрофлоры определялись *Enterobacterium spp.*, *Gardnerella vaginalis*, *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Ureaplasma (ureal+parvum)*, *Candida spp.* Патогенных микроорганизмов выявлено не было.

Исследование бактериоскопического влагалищного мазка у пациенток с ПР и ПРПО (1А подгруппа) показало, что I и II степени чистоты была выявлена у 22,2% (95% ДИ 13,3–31,1) женщин, что в 4 раза меньше по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$). У 77,7% рожениц (95% ДИ 68,9–86,5) во влагалищных мазках имели признаки воспалительного процесса с наличием больше 50 лейкоцитов в поле зрения и большого количества эпителиальных клеток. Наряду с этим, в мазках была обнаружена значимая концентрация (более 10^4) грамположительных и грамотрицательных кокков и палочек, а также псевдомицелий.

Бактериологическое исследование влагалищных мазков у пациенток данной группы выявило наличие микроорганизмов в 86,1% случаев, что в более чем 10 раз больше, чем в группе контроля. Видовой состав микрофлоры влагалища был представлен как условно-патогенными, так

и патогенными возбудителями (*Staphylococcus spp.* – 2,8%, *Streptococcus spp.* – 8,3%, *E. coli* – 13,9%, *Candida spp.* – 13,9%, *Klebsiella* – 2,8%, *Enterococcus spp.* – 2,8%, *Mycoplasma hominis* – 8,3%, *Mycoplasma genitalium* – 2,8%, *Gardnerella vaginalis* – 11,1%, *Ureaplasma (ureal+parvum)* – 19,4%).

При изучении вагинального и цервикального содержимого методом ПЦР-РВ оказалось, что у большей части пациенток с ПР по типу ПРПО 83,3% (95% ДИ 75,4–91,2) выявлены нарушения в состоянии влагалищного биоценоза в виде бактериального вагиноза (58,3%), аэробного неспецифического вагинита (13,9%) и вульвовагинального кандидоза (11,1%).

Изменения влагалищного биоценоза сопровождались снижением количества лактобацилл (в пределах от 20 до 80%) и преобладанием условно-патогенной микрофлоры. Только у 27,8% рожениц 1А подгруппы (ПР с ПРПО) определено достаточное количество лактобактерий в составе флоры. У 8,4% пациенток были выявлены *Trichomonas vaginalis* (2,8%) и *Chlamydia trachomatis* (5,6%).

При оценке состояния влагалищного биоценоза бактериоскопическим методом у пациенток с истинными ПР (1В подгруппа) у 75,0% из них выявлена I и II степень чистоты мазков. У остальных рожениц были обнаружены нарушения влагалищного биоценоза в виде бактериального вагиноза (10,7%), вульвовагинального кандидоза (7,1%)

и аэробного неспецифического вульвовагинита (7,1%).

Бактериологическое исследование влагалищных мазков у пациенток 1В подгруппы выявило наличие микроорганизмов у 28,6% из них, что в более чем 3 раза больше, чем в группе контроля. Видовой состав микрофлоры влагалища был представлен условно-патогенными возбудителями: *Staphylococcus spp.* – 7,1%, *Streptococcus spp.* – 3,6%, *E. Coli*-7,1%, *Candida spp.* – 3,6%, *Enterococcus spp.* – 3,6%, *Gardnerella vaginalis* – 10,7%, *Mycoplasma hominis* – 3,6%, *Ureaplasma (ureal+parvum)* – 7,1%.

При исследовании влагалищного биоценоза у пациенток данной группы (1В подгруппа) молекулярно-генетическим методом обнаружено, что у 67,9% пациенток отмечалось наличие нормоценоза. Это было сопоставимо с группой контроля 1 ($p = 0,36$), но при этом достоверно больше в сравнении с подгруппой 1А ($\chi^2 = 11,64$; $p < 0,001$). У 32,1% рожениц выявлены нарушения в состоянии влагалищного биотопа в виде бактериального вагиноза (14,3%), аэробного неспецифического вульвовагинита (10,7%) и вульвовагинального кандидоза (7,1%) (рис. 1). Обращает на себя внимание отсутствие в составе микрофлоры у пациенток с истинными ПР патогенных микроорганизмов, а также преобладание лактобактерий, что сопоставимо с группой контроля 1 ($p = 0,34$), но больше по сравнению с 1А подгруппой (ПР с ПРПО), ($\chi^2 = 10,36$; $p = 0,001$). Состав условно-патогенной микрофлоры среди подгруппы 1В (истинные ПР) был представлен *Enterobacterium spp.*, *Gardnerella vaginalis*, *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Ureaplasma (ureal+parvum)* и *Candida spp.*

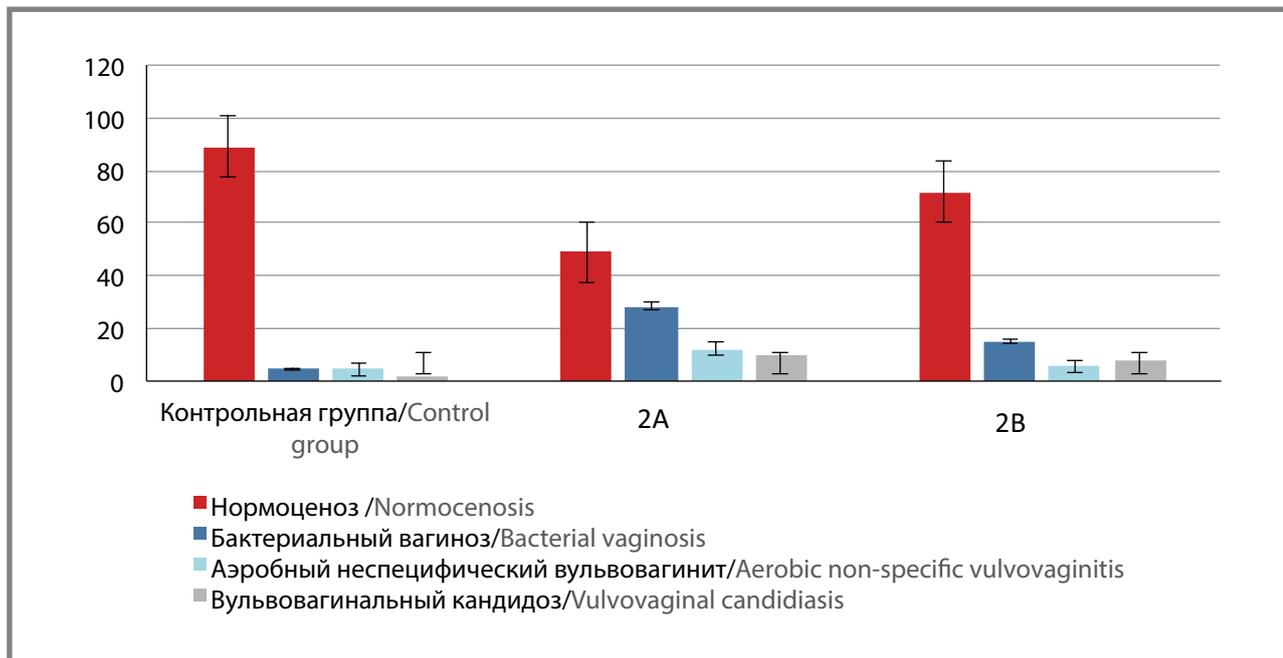
При анализе состояния влагалищного биоценоза у рожениц с ПР с ИЦН (1С подгруппа) бактериоскопическим методом обнаружено, что 45,8% пациенток имели I и II степень чистоты влагалищных мазков. Примерно, у половины женщин (54,2%) отмечались нарушения в составе влагалищного биоценоза в виде бактериального вагиноза (20,8% случаев), вульвовагинального кандидоза (16,7%) и аэробного неспецифического вульвовагинита (16,7%).

Бактериологическое исследование влагалищных мазков у пациенток 1С подгруппы выявило наличие микроорганизмов у 66,7% из них, что в более чем 8 раз больше, чем в группе контроля. Видовой состав микрофлоры влагалища при был представлен следующими возбудителями: *Staphylococcus spp.* – 4,2%, *Streptococcus spp.* – 16,7%, *E. Coli*-12,5%, *Candida spp.* – 12,5%, *Klebsiella*-3,0%, *Enterococcus spp.* – 8,3%, *Gardnerella vaginalis* – 16,7%, *Mycoplasma hominis* – 8,3%, *Ureaplasma (ureal+parvum)* – 12,5%, *Mycoplasma genitalium* – 4,2%.

При исследовании влагалищного биоценоза пациенток с ПР с ИЦН (1С подгруппа) молекулярно-генетическим методом лишь у 37,5% рожениц отмечалось наличие нормоценоза. Это достоверно меньше по сравнению с группой контроля 1 ($p = 0,004$), и не отличается от других вариантов спонтанных ПР ($p > 0,05$). У 62,5% пациенток отмечено нарушение влагалищного биоценоза в виде бактериального вагиноза (33,3%), аэробного неспецифического вульвовагинита (16,7%) и вульвовагинального кандидоза (12,5%). У 58,4% пациенток данной подгруппы отмечалось сниженное количество лактобацилл. Только у 41,6% женщин лактофлора встречалась в достаточном

Рисунок 2. Показатели состояния влагалищного биоценоза среди женщин с физиологической беременностью и угрожающими родами

Figure 2. Indicators of the state of vaginal biocenosis among women with physiological pregnancy and threatened labor



Original Articles

количестве. Это достоверно отличало их от женщин 1В подгруппы (истинные ПР), ($\chi^2 = 4,73$; $p = 0,03$) и женщин из группы контроля 1 ($p = 0,003$), но при этом не имело принципиальной разницы с подгруппой 1А, в которую входили пациентки с ПР с ПРПО, ($p = 0,4$). Выявлено отсутствие статистических различий по содержанию условно-патогенной флоры при различных типах ПР ($p > 0,05$).

На втором этапе работы был проведен сравнительный анализ результатов состояния влагалищного биоценоза среди пациенток с угрожающими преждевременными родами и физиологической беременностью.

Анализ состояния влагалищного биоценоза у женщин с физиологически протекающей беременностью (группа контроля) определил у 91,2% из них степень чистоты мазков как I и II. Только у 8,2% пациенток обнаружены дисбиотические нарушения в виде бактериального вагиноза (2,2%), аэробного неспецифического вульвовагинита (2,2%) и вульвовагинального кандидоза (4,4%). Бактериологическое исследование выявило наличие у 6,6% женщин *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Candida spp.*

При исследовании состояния влагалищного биоценоза у женщин с физиологической беременностью молекулярно-генетическим методом отмечено, что большая часть женщин (89%) имели нормоценоз. Дисбиотические нарушения встречались у 11% женщин. На долю бактериального вагиноза и вульвовагинального кандидоза приходилось по 4,4% соответственно, а аэробный неспецифический вульвовагинит выявлялся в 2,2% случаев (рис. 2).

Более 90% женщин с физиологической беременностью в составе влагалищного биоценоза имели лактобациллы в количестве более 80%. Условно-патогенные микроорганизмы в контрольной группе выявлялись в 11,1% случаев и были представлены *Streptococcus spp.* – 2,2%, *Staphylococcus spp.* – 2,2%, *Gardnerella vaginalis* – 2,2%, *Ureaplasma (ureal+parvum)* – 2,2% и *Candida spp.* – 4,4%. Патогенные возбудители не регистрировались.

При анализе состояния влагалищного биоценоза бактериоскопическим методом у пациенток с угрожающими ПР 2А подгруппы (родившие преждевременно) выяснилось, что I и II степень чистоты влагалищных мазков встречались у 57,1% женщин. У остальных 42,9% беременных выявлены дисбиотические нарушения в виде бактериального вагиноза (16,3%), аэробного неспецифического вульвовагинита (14,3%) и вульвовагинального кандидоза (12,3%).

Бактериологическое исследование влагалищного и цервикального содержимого выявило наличие микроорганизмов в 24,5% случаев, что в более чем 3 раза больше, чем в контрольной группе. Видовой состав микрофлоры был представлен как условно-патогенной, так и патогенной микрофлорой: *Staphylococcus spp.* – 2,0%, *Streptococcus*

spp. – 6,1%, *E. Coli*–10,2%, *Candida spp.* –10,21%, *Klebsiella* – 2,7%, *Enterococcus spp.* – 4,1%, *Gardnerella vaginalis* – 8,2%, *Ureaplasma (ureal+parvum)* – 14,3%, *Mycoplasma hominis* – 6,1%.

При исследовании влагалищного биоценоза методом ПЦР-РТ у пациенток 2А подгруппы был отмечен нормоценоз у 49,0% из них. На долю дисбиотических нарушений приходилось 51,0%. При этом у 28,5% беременных выявлен бактериальный вагиноз, у 12,3% – аэробный неспецифический вульвовагинит, а у 10,2% женщин отмечен вульвовагинальный кандидоз. Более чем у половины женщин (59,2%) 2А подгруппы количество лактобацилл в составе флоры соответствовало нормальному показателю, а именно более 80%. Условно-патогенные микроорганизмы были обнаруживались в 51,1% случаев. Патогенные микроорганизмы встречались в 6,1% случаев и представлены *Trichomonas vaginalis* (4,1%) и *Mycoplasma genitalium* (2,0%).

Исследование влагалищного биоценоза бактериоскопическим методом у пациенток с угрожающими ПР 2В подгруппы (родившие своевременно) выявило I и II степень чистоты мазков у 77,4% из них, 22,6% пациенток имели нарушение влагалищного биоценоза в виде бактериального вагиноза (11,3%), вульвовагинального кандидоза (7,5%) и неспецифического вульвовагинита (3,8%).

Бактериологическое исследование вагинального и цервикального содержимого пациенток, имеющих угрожающие преждевременные роды, но родивших своевременно (2В подгруппа), выявило наличие микроорганизмов у 13,2% из них. Микрофлора была представлена *Staphylococcus spp.* – 3,8%, *Streptococcus spp.* – 1,9%, *E. coli* – 1,9%, *Candida spp.* – 7,5%. Исследование вагинального биоценоза у данных пациенток молекулярно-генетическим методом выявило наличие нормоценоза у 71,7% из них, что сопоставимо с группой контроля 2 ($p = 0,06$), но достоверно больше, чем во 2А подгруппе ($p = 0,032$). У 15,1% женщин диагностирован бактериальный вагиноз, у 7,5% – вульвовагинальный кандидоз и у 5,7% пациенток – аэробный неспецифический вульвовагинит. В 79,2% случаев лактофлора обнаруживалась в достаточном количестве у беременных 2В подгруппы (родившие своевременно), что достоверно больше в сравнении со 2А подгруппой (родившие преждевременно), $p = 0,027$. В 26,4% случаев выявлялась условно-патогенная флора (*Enterobacterium spp.*, *Gardnerella vaginalis*, *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Ureaplasma (ureal+parvum)*, *Mycoplasma hominis* и *Candida spp.*), что статистически ниже в отличие от числа случаев среди беременных с угрозой ПР, родивших преждевременно (2А подгруппа), ($\chi^2 = 5,53$; $p = 0,019$). Патогенные микроорганизмы были представлены *Trichomonas vaginalis*.

Выводы

1. У пациенток с различными вариантами спонтанных преждевременных родов и с угрожающими родами состояние влагалищного биоценоза характеризовалось наличием своеобразного микробного пейзажа.
2. У рожениц с преждевременным разрывом плодных оболочек отмечены значительные изменения в составе влагалищного биоценоза по сравнению с роженицами со своевременными физиологическими родами, а именно дисбиотические нарушения отмечены в 4 раза чаще (соответственно 20% и 83,3%), признаки местного воспалительного процесса с наличием

условно-патогенной и патогенной микрофлоры над лактобактериями.

3. У пациенток с истинными ПР и со своевременными физиологическими родами в составе влагалищного биоценоза преобладала лактофлора.
 4. У женщин, родивших преждевременно в составе влагалищного биоценоза количество лактофлоры было ниже по сравнению с родившими своевременно.
- Таким образом, очевидно, что одним из факторов риска развития спонтанных преждевременных и угрожающих преждевременных родов является состояние влагалищного биоценоза, однако это требует дальнейших исследований.

Литература

1. Савельева Г. М., Сухих Г. Т., Серова В. Н. и др. ред. Акушерство. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015.
2. Князева Т. П. Причины и факторы риска преждевременного разрыва плодных оболочек. // Дальневосточный медицинский журнал. 2016. № 2. С. 128–135.
3. Romero R, Mechanisms of Preterm Labor and Preterm Premature Rupture of the Membranes. 2nd ed. Jaypee Brothers Medical Publishers; 2015. <https://doi.org/10.3109/9781439814697-144>.
4. Kourtis AP, Read JS, Jamieson DJ. Pregnancy and infection. N Engl J Med. 2014; 370 (23): 2211–2218. <https://doi.org/10.1056/nejma1213566>.
5. Cappelletti M, Della BS, Ferrazzi E et al. Inflammation and preterm birth. J Leukoc Biol. 2016; 99 (1): 67–78. <https://doi.org/10.1189/jlb.3mr0615-272rr>.
6. Romero R, Dey SK, Fisher SJ. Preterm labor: one syndrome, many causes. Science. 2014; 345 (6198): 760–765. <https://doi.org/10.1126/science.1251816>.
7. Курносенко И. В., Долгушина В. Ф., Сандакова Е. А. Инфекционная патология репродуктивного тракта у беременных женщин. // Человек. Спорт. Медицина. 2017. Т. 17., № 1. С. 46–56. <https://doi.org/10.14529/hsm170105>
8. Keelan J. A., Payne M. S. Vaginal microbiota during pregnancy: Pathways of risk of preterm delivery in the absence of intrauterine infection? // Proc Natl Acad Sci USA. 2015. Vol. 112, № 47. E6414. <https://doi.org/10.1073/pnas.1517346112>.
9. Кузьмин В. Н., Мурриева Г. А. Роль неспецифических урогенитальных инфекций в патогенезе самопроизвольных преждевременных родов // Лечащий врач. М.: Открытые системы. 2013. № 6. 60 с.
10. Mesic Dogic L, Lucic N, Micic D et al. Correlation between cervical infection and preterm labor. Med Glas (Zenica). 2017; 14 (1): 91–97.
11. Долгушина В. Ф., Курносенко И. В. Внутриматочная инфекция у беременных с различными формами инфекционной патологии влагалища и шейки матки. // Практическая медицина. 2016. № 1 (93). С. 68–71.
12. Тютюнник В. Л., Курчакова Т. А., Кан Н. Е. и др. Локальные факторы врожденного иммунитета в прогнозировании преждевременных родов // Акушерство и гинекология. 2016. № 10. С. 59–63. <https://doi.org/10.18565/aig.2016.10.59-63/>
13. Бахарева И. В. Современная прегравидарная подготовка: комплексный подход. // Русский медицинский журнал. 2017. № 12. С. 889–893.
14. Driul L, Londero AP, Adorati-Menegato A et al Therapy side-effects and predictive factors for preterm delivery in patients undergoing tocolysis with atosiban or ritodrine for threatened preterm labour. // J Obstet Gynaecol. 2014; 34 (8): 684–689. <https://doi.org/10.3109/01443615.2014.930094>.

References

1. Savel'eva GM, Sukhikh GT, Serova VN, Radzinskiy VE, ed. Akusherstvo. Nacional'noe rukovodstvo. M.: GEOTAR-Media; 2015 (In Russ).
2. Knyazeva TP. Causes and risk factors of premature rupture membranes. Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal. 2016. № 2. S. 128–135 (In Russ).
3. Romero R. Mechanisms of Preterm Labor and Preterm Premature Rupture of the Membranes. 2nd ed. Jaypee Brothers Medical Publishers. 2015. <https://doi.org/10.3109/9781439814697-144>.
4. Kourtis AP, Read JS, Jamieson DJ. Pregnancy and infection. N Engl J Med. 2014; 370 (23): 2211–18. <https://doi.org/10.1056/nejma1213566>
5. Cappelletti M, Della BS, Ferrazzi E et al Inflammation and preterm birth. J Leukoc Biol; 2016; 99 (1): 67–78. <https://doi.org/10.1189/jlb.3mr0615-272rr>.
6. Romero R, Dey SK, Fisher SJ. Preterm labor: one syndrome, many causes. Science. 2014; 345 (6198): 760–65. <https://doi.org/10.1126/science.1251816>.
7. Kurnosenko IV, Dolgushina VA. Infektsionnaya patologiya reproduktivnogo trakta u beremennykh zhenshchin. Chelovek. Sport. Meditsina. 2017; 17 (1): 46–56 (In Russ). <https://doi.org/10.14529/hsm170105>.
8. Keelan JA, Payne MS. Vaginal microbiota during pregnancy: Pathways of risk of preterm delivery in the absence of intrauterine infection? Proc Natl Acad Sci USA. 2015; 112 (47): E6414. <https://doi.org/10.1073/pnas.1517346112>
9. Kuz'min VN, Murrieva GA. Rol' nespecificheskikh urogenital'nykh infektsiy v patogeneze samoproizvol'nykh prezhdevremennykh rodov. Lechashchiy vrach. M.: Otkrytye sistemy. 2013; 6: 60 (In Russ).
10. Mesic Dogic L, Lucic N, Micic D et al. Correlation between cervical infection and preterm labor. Med Glas (Zenica). 2017; 14 (1): 91–97.
11. Dolgushina VF, Kurnosenko IV. Vnutrimatichnaya infektsiya u beremennykh s razlichnymi formami infektsionnoy patologii vlagalishcha i sheyki matki. Prakticheskaya meditsina. 2016; 1 (93): 68–71 (In Russ).
12. Tyutyunnik VL, Kurchakova TA, Kan NE et al. The local immune profile of the woman and different scenarios of preterm delivery. Akusherstvo i ginekologiya. 2016; 10: 59–63 (In Russ). <https://doi.org/10.18565/aig.2016.10.59-63>
13. Bakhareva IV. Modern pregravid preparation: an integrated approach. Russkiy meditsinskiy zhurnal. 2017; 12: 889–893 (In Russ).
14. Driul L, Londero AP, Adorati-Menegato A et al. Therapy side-effects and predictive factors for preterm delivery in patients undergoing tocolysis with atosiban or ritodrine for threatened preterm labour. J Obstet Gynaecol. 2014; 34 (8): 684–89. <https://doi.org/10.3109/01443615.2014.930094>

Об авторах

- **Анжелика Вячеславовна Сергеева** – к. м. н., доцент, доцент кафедры эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины Приволжского исследовательского медицинского университета, 603950, 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.
- **Надежда Юрьевна Каткова** – д. м. н., доцент, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии Приволжского исследовательского медицинского университета. +7 (831) 4657575, katkova_nu@inbox.ru.
- **Ольга Игоревна Бодрикова** – к. м. н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии Приволжского исследовательского медицинского университета, акушер-гинеколог Дзержинского перинатального центра. +7 (831) 4657575 akginfpkv@pimunn.ru.
- **Ольга Васильевна Ковалишена** – д. м. н., доцент, заведующая кафедрой эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины Приволжского исследовательского медицинского университета, +7 (831) 422-13-33, nn_epidemiolog@pimunn.ru. <https://orcid.org/ru0000-0002-9595-547X>,
- **Ирина Михайловна Безрукова** – аспирант кафедры акушерства и гинекологии Приволжского исследовательского медицинского университета, акушер-гинеколог Дзержинского перинатального центра. +7 (831) 4657575 akginfpkv@pimunn.ru.
- **Ксения Борисовна Покусаева** – аспирант кафедры акушерства и гинекологии Приволжского исследовательского медицинского университета, акушер-гинеколог Дзержинского перинатального центра, +7 (831) 4657575, akginfpkv@pimunn.ru

Поступила: 15.07.2019. Принята к печати: 15.01.2020.

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, 10/1 Minin and Pozharsky, square, BOX-470, Nizhny Novgorod 603950, Russia. +7-831-439-09-43, +7 (903) 060-39-84, sergeeva-2013@yandex.ru.
- **Nadezhda Yu. Katkova** – Dr. Sci. (Med.), associate professor, head of the Department of Obstetrics and Gynecology of Privolzhsky Research Medical University. +7 (831) 4657575, katkova_nu@inbox.ru,
- **Olga I. Bodrikova** – Cand. Sci. (Med.), assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology, of Privolzhsky Research Medical University, obstetrician in Dzerzhinsky Perinatal Center. +7 (831) 4657575, akginfpkv@pimunn.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, +7 (831) 422-13-33, nn_epidemiolog@pimunn.ru. <https://orcid.org/0000-0002-9595-547X>.
- **Irina M. Bezrukova** – graduate student of the Department of Obstetrics and Gynecology of Privolzhsky Research Medical University, obstetrician in Dzerzhinsky Perinatal Center. +7 (831) 4657575, akginfpkv@pimunn.ru.
- **Kseniya B. Pokusaeva** – graduate student of the Department of Obstetrics and Gynecology of Privolzhsky Research Medical University, obstetrician in Dzerzhinsky Perinatal Center. +7 (831) 4657575, akginfpkv@pimunn.ru,

Received: 15.07.2019. Accepted: 15.01.2020

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

Эффективность стратегии ЮНЭЙДС «90-90-90» в популяциях с различным приростом численности населения

Д. А. Нешумаев*¹, Е. Н. Сухарев², В. Л. Стасенко³

¹ КГАУЗ Красноярский краевой Центр профилактики и борьбы со СПИД

² ФГБОУ ВО «Сибирский государственный университет науки и технологий имени академика М. Ф. Решетнева», г. Красноярск

³ ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России

Резюме

Актуальность. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что в разных странах эффективность стратегии «90-90-90» существенно различается. Например, Австралия с показателями 90-90-79 (на 2016 г.) не добилась отрицательного тренда заболеваемости и пораженности, в то время как Нигер с показателями 35-90-57 демонстрирует стойкое снижение эпидемии ВИЧ-инфекции. Одно из возможных объяснений наблюдаемых различий – это особенности развития эпидемического процесса ВИЧ-инфекции в популяциях, отличающихся по демографическим характеристикам. Отсюда можно предполагать, что и управленческие воздействия в виде стратегии «90-90-90» или любых других стратегий будут существенным образом отличаться в таких саморегулирующихся системах. **Цель:** моделирование динамики эпидемического процесса в популяциях с различной вероятностью передачи ВИЧ-инфекции и отрицательным, нулевым, положительным приростом численности населения. **Материалы и методы.** В качестве основного метода применялось компьютерное вероятностное моделирование методом Монте-Карло. Используются следующие параметры для описания эпидемического процесса: численность населения, рождаемость, смертность, пораженность ВИЧ-инфекцией, летальность, вероятность передачи ВИЧ. Значения данных параметров были приближены к мировой статистике ЮНЭЙДС. В работе предполагается, что эффективные управленческие воздействия уменьшают вероятность передачи ВИЧ в популяции. Последовательно исследована динамика численности населения, заболеваемости и пораженности ВИЧ-инфекцией в популяциях с отрицательным, нулевым, положительным естественным приростом и вероятностью передачи ВИЧ в популяции от 50% до 10%. Статистическая проверка гипотез проводилась методом Стьюдента. **Результаты и обсуждение.** В популяциях с отрицательным приростом численности населения и вероятности передачи ВИЧ на уровне 0,5 заболеваемость и пораженность на начальной стадии характеризуются возрастающим трендом, достигают пиковых значений и уменьшаются до нуля. При уменьшении вероятности передачи ВИЧ пик переходит в плато или сразу принимает нисходящую форму. В общих чертах аналогичные закономерности регистрируются при нулевом приросте численности населения. Заболеваемость и пораженность ВИЧ-инфекцией при положительном приросте численности населения меняются циклическим подъемом и спадом. Изменение диапазона вероятности передачи ВИЧ от 0,5 до 0,2 характеризуется уменьшением частоты и увеличением амплитуды пиков заболеваемости и пораженности. При вероятности передачи ВИЧ на уровне 0,1 эпидемический процесс резко обрывается. Согласно моделированию любое управленческое воздействие в странах с отрицательным приростом численности должно быть эффективным. Практические данные не противоречат теории. Например, показатели «56-66-59» в Украине привели к снижению заболеваемости. Управленческие действия в популяциях с положительным приростом численности населения, которые уменьшают вероятность передачи ВИЧ на 20% или 40% неэффективны. При достижении 80% эпидемический процесс резко прекращается. **Выводы.** Эффект уменьшения вероятности передачи ВИЧ в популяциях с отрицательным и нулевым приростом численности населения выражается в линейном снижении заболеваемости и пораженности (при фиксированной летальности). В популяциях с положительным естественным приростом уменьшения вероятности передачи ВИЧ менее 40% стратегически неэффективно, а при достижении 80% потенцируется резкое прекращение эпидемического процесса.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, математическая модель, передача ВИЧ-инфекции, стохастический процесс, эпидемиологические факторы, эпидемиологические исследования

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Нешумаев Д. А., Сухарев Е. Н., Стасенко В. Л. Эффективность стратегии ЮНЭЙДС «90-90-90» в популяциях с различным приростом численности населения. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2020; 19 (1): 58–70. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-1-58-70>.

* Для переписки: Нешумаев Дмитрий Александрович, к. м. н., заведующий лабораторией иммунологических и гематологических исследований Краевой Центр СПИД, 660049, г. Красноярск, ул. К. Маркса, 45, стр. 1. +7 (391) 226-84-12, neshumaev@gmail.com. © Нешумаев Д. А. и др.

The Effectiveness of the UNAIDS Strategy «90-90-90» in Populations with Different Population GrowthDA Neshumaeв**¹, EN Sukharev², VL Stasenko³¹ Krasnoyarsk Regional Center of AIDS prevention² Reshetnev Siberian State University of Science and Technology, Krasnoyarsk³ Omsk State Medical University**Abstract**

Introduction. Available data indicate that the effectiveness of the strategy of "90-90-90" varies considerably between countries. For example, Australia with figures 90-90-79 (2016) has not achieved the negative trend of the incidence and prevalence, while Niger 35-90-57 performance demonstrates a stable decrease in the HIV epidemic. One possible explanation for the observed processes may have different development of the epidemic process in populations that differ by demographic characteristics. From this we can assume that the epidemic control in a strategy of «90-90-90» or any other strategies will differ significantly in such self-regulating systems. **Aim:** modeling the dynamics of the epidemic process in populations with different probability of HIV transmission and negative, zero, positive population growth. **Materials and methods:** Computer probabilistic modeling by the Monte Carlo method was carried out. The following parameters were used to describe the epidemic process: population size, birth rate, mortality, HIV prevalence, lethality among patients with HIV/AIDS and probability of HIV transmission. The values of these parameters were close to the UNAIDS global statistics. It is assumed that the effective management of the epidemic reduce the probability of HIV transmission in the population. The dynamics of the population size, incidence and prevalence of HIV infection in populations with negative, zero, positive natural growth and the probability of HIV transmission in the population from 50% to 10% has been consistently studied. Statistical processing carried out by the Student method. **Results and discussion.** In populations with a negative population growth and a probability of HIV transmission of 0.5, incidence and prevalence at the initial stage are characterized by an increasing trend, reach peak values and decrease to zero. When reducing the probability of HIV transmission peak becomes plateau or directly take the downward shape. In general terms, similar patterns are recorded at zero population growth. The incidence and prevalence of HIV infection with a positive population growth are changing cyclically up and down. Change transmission probabilities range from 0.5 to 0.2 is characterized by a decrease in the frequency and amplitude of peaks increasing incidence and prevalence. When transmission probabilities at 0.1 epidemic process drops sharply. According to the simulation, any managerial impact in countries with negative population growth should be effective. Practical evidence does not contradict theory. For example, indicators "56-66-59" in Ukraine led to a decrease in the incidence. Management actions in populations with positive population growth that reduce the probability of HIV transmission by 20% or 40% are ineffective. When reaching 80%, the epidemic process abruptly stops. **Conclusions.** The effect of reducing the probability of HIV transmission in populations with a negative and zero population growth is expressed as a linear reduction in incidence and prevalence (at fixed lethality). In populations with a positive natural growth reduction transmission probabilities less than 40% strategically not effective, and when it reaches 80% potentiated abrupt cessation epidemic process.

Key words: HIV infection, mathematical model, HIV transmission, stochastic process, epidemiological factors, epidemiological studies

No conflict of interest to declare.

For citation: The Effectiveness of the UNAIDS Strategy «90-90-90» in Populations with Different Population Growth. Neshumaeв DA, Sukharev EN, Stasenko VL. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2020; 19 (1): 58–70 (In Russ.). [https://doi: 10.31631/2073-3046-2020-19-1-58-70](https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-1-58-70).

Введение

Система контроля за ВИЧ-инфекцией состоит из вертикальной иерархии федерального, территориального уровней и включает три компонента: выявление инфицированных лиц, лечение и профилактические мероприятия [1]. Эффект интегрального влияния компонентов сводится к уменьшению вероятности передачи ВИЧ-инфекции в популяции и как следствие – сокращению числа новых случаев заражения.

Долевое распределение имеющихся материальных ресурсов между компонентами системы всех уровней складывается в большинстве случаев эмпирически. В частности в РФ предполагаемые величины охвата скринингом, лечением и рядом иных

целевых показателей декларируются национальной стратегией противодействия ВИЧ-инфекции [2]. UNAIDS (ЮНЭЙДС) рекомендует всем странам добиться в ближайшей перспективе показателей-установления диагноза у лиц с ВИЧ-инфекцией на уровне 90%, охвата лечением – 90% от выявленных и достижение неопределяемой вирусной нагрузки у 90% пациентов, находящихся на терапии. Такая стратегия получила название «90-90-90» [3]. В более долгосрочной перспективе высказываются соображения о внедрении стратегии «95-95-95» [4].

Задача наиболее эффективного распределения имеющихся ресурсов в системе противодействия ВИЧ-инфекции на сегодняшний день не решена. Вероятно поэтому, в ожидаемых результатах национальной

** For correspondence: Neshumaeв Dmitry A., Cand. Sci. (Med.), head of the laboratory of immunological and hematological research of Krasnoyarsk Regional Center of AIDS prevention +7 (391) 226-84-12, neshumaeв@gmail.com, ©Neshumaeв DA et al.

Таблица 1. Параметры, необходимые для изучения взаимодействия ВИЧ и человеческой популяции
Table 1. Parameters needed to study the interaction of HIV and the human population

Параметры Parameters	Параметры, использованные в модели Parameters used in the model
Количество населения Number of population	Исходное количество индивидов Population size
Рождаемость Fertility	Прирост численности населения (рождаемость – смертность) Population growth (fertility – mortality)
Смертность Mortality	
Пораженность Prevalence	Стартовое количество инфицированных индивидов в популяции The number of infected individuals
Вероятность передачи ВИЧ HIV transmission probability	Вероятность передачи ВИЧ HIV transmission probability

стратегии декларируются только качественные оценки, такие как «стойкое снижение количества вновь зарегистрированных ВИЧ-инфицированных случаев». Также предпринимаются попытки оценить посредством моделирования научную обоснованность показателей регламентированных стратегией «90-90-90». Результат такого анализа представляет в большинстве случаев широкий диапазон возможных сценариев [5,6].

Если сравнивать множество возможных систем контроля за ВИЧ-инфекцией с одинаковым вложением материальных ресурсов, то наиболее эффективной будет система с максимальной скоростью замедления эпидемического процесса [7]. Эквивалентная задача заключается в выборе системы, позволяющей добиться максимального уменьшения вероятности передачи ВИЧ в зависимости от единицы вложенных средств.

В некоторых моделях было показано, что развитие ВИЧ-инфекции существенно отличается в популяциях с различным естественным приростом численности населения [8]. Отсюда можно предположить, что в зависимости от демографических параметров эффект одних и тех же управленческих воздействий, выражающийся в уменьшении вероятности передачи ВИЧ, будет различным.

Таким образом, один из возможных подходов для более точной оценки эффективности стратегий противодействия ВИЧ-инфекции – это исследование динамики эпидемического процесса в зависимости от уровня вероятности передачи ВИЧ в популяциях с различным приростом численности населения.

Цель – моделирование динамики эпидемического процесса в популяциях с различной вероятностью передачи ВИЧ-инфекции и отрицательным, нулевым, положительным приростом численности населения.

Материалы и методы

Для изучения основных закономерностей взаимодействия человеческой популяции и ВИЧ проведен эксперимент на компьютерной модели, с

использованием минимального набора параметров, достаточных для описания эпидемического процесса (табл. 1).

Так как вирус может поражать все возрастные группы, любой пол и контингенты риска среди населения, то при изучении общих популяционных тенденций данные параметры не учитывались.

Моделирование эпидемического процесса проведено методом Монте-Карло. Взаимодействие популяции человека и ВИЧ исследуется как случайный процесс. Имитационная модель эпидемического процесса реализована в среде MATLAB и представляет собой усовершенствованную для этих целей авторскую компьютерную программу, представленную в работе [9].

Описание имитационной модели эпидемического процесса

Рассмотрим подробнее алгоритм реализации модели эпидемического процесса.

Шаг 1 – задание состава и численности популяции. Случайным образом выбираются целые абсолютные числа $\{x_{norm_i}\}$, $i = 1, 2, \dots, N_{norm}$, распределённые равномерно в некотором диапазоне целых чисел $[1; S]$. Каждое выбранное случайным образом число – это здоровый индивид; а значение числа – его координата в одномерном дискретном пространстве $[1; S]$, где S – максимальное число, характеризующее размер пространства в котором может развиваться эпидемический процесс, а N_{norm} – количество индивидуумов в этом пространстве.

Аналогично, случайным образом выбираются целые числа $\{x_{inf_j}\}$, $j = 1, 2, \dots, N_{inf}$, распределённые равномерно в этом же диапазоне $[1; S]$, причём каждое число – это ВИЧ-инфицированный индивид, а N_{inf} – их количество.

Таким образом, общая численность популяции N складывается из количества здоровых и инфицированных индивидов: $N = N_{norm} + N_{inf}$.

Общая численность популяции отнесённая к величине занимаемого ею диапазона в одномерном пространстве характеризует плотность населения $d = N/S$.

Таблица 2. Параметры и их значения, использованные при имитационном моделировании
Table 2. Parameters and their values used in simulation

Параметры моделирования Parameters			Данные ЮНЭЙД/ООН UNAIDS/ UN Data		
Обозначение Designation	Наименование Name	Значение Value	Наименование Name	Значение Value	Ссылка Ref
N	Численность популяции Population size	10 000	Численность населения Земли Earth population	7,6 млрд 7,6 billion	[10]
N_{inf}	Количество инфицированных индивидуумов The number of infected individuals	500	Число людей с ВИЧ-инфекцией The number of infected individuals	37,9 (32,7–44,0) млн/ million	[11]
L	Летальность Mortality	4%	Летальность Mortality	6% (2000 г.) 2% (2018 г.)	[12]
$B-D$	Естественный прирост населения Population growth	-1%, 0%, +1%	Медиана прироста численности населения Земли для 201 страны Median population growth for 201 countries	1,5% (2000 г.) до 1,2% (2015 г.)	[10]
P_{cont}	Вероятность передачи ВИЧ HIV transmission probability	0,5; 0,4; 0,3; 0,2; 0,1	Вероятность передачи ВИЧ (значения соответствуют $p < 0.05$) HIV transmission probability (values $p < 0.05$)	0,005–0,0019, 0,15–0,35 0,78–0,87 0,64	[13, 14, 15, 16]
S	Размер пространства Space size	100 000	–	–	–
n	Количество опытов (время) Number of experiments (time)	1 500	–	–	–

Шаг 2 – проверка наличия заражений (контактов при совпадении координат). При совпадении координат $x_{norm_i} = x_{inf_i}$ происходит контакт здорового индивида с ВИЧ-инфицированным. Каждый контакт с вероятностью P_{cont} ведёт к заражению ВИЧ. При наступлении заражения количество инфицированных индивидуумов прирастает на единицу, а количество здоровых убывает на единицу. Количество совпадений (контактов) на текущем шаге обозначим N_c .

Шаг 3 – поправка на естественный прирост населения и летальность (коррекция численности популяции). На следующем шаге происходит коррекция численности здоровых и инфицированных индивидуумов с учётом естественной смертности и рождаемости среди здоровой части населения и летальности среди инфицированной:

$$N_{norm_{k+1}} = N_{norm_k} - N_c + B \cdot N_{norm_k} - D \cdot N_{norm_k},$$

$$N_{inf_{k+1}} = N_{inf_k} + N_c - L \cdot N_{inf_k},$$

где $N_{norm_{k+1}}$ – количество здоровых на следующем цикле, N_{norm_k} – количество здоровых на текущем цикле, N_c – количество контактов (заражений), B – доля родившихся от числа здоровых (рождаемость), D – доля умерших (естественная смертность), L – летальность.

В модели предполагается, что средняя продолжительность жизни инфицированного лица существенно меньше, чем аналогичный показатель здорового населения, поэтому $L > D$. Также предполагается, что рождение ВИЧ-инфицированных лиц не происходит.

При каждом цикле доля умерших и родившихся – постоянная, хотя в действительности она является функцией от времени и зависит от социально-экономических процессов в обществе.

После коррекции численности повторяется Шаг 1, т. е. вновь выбираются случайным образом координаты здоровых и инфицированных индивидуумов в заданном пространстве.

Таким образом, при каждом k -ом цикле вычисляется новое количество здоровых и инфицированных индивидуумов с учётом процесса заражения, естественного прироста населения и летальности среди заражённых.

После n циклов, программа формирует дискретные ряды для следующих параметров эпидемического процесса:

численность здоровых индивидуумов N_{norm_k} ,

численность инфицированных N_{inf_k} ,

общая численность популяции N_k ,

заболеваемость $T = \frac{1}{N_k} (N_{inf_{k+1}} - N_{inf_k})$,

поражённость $I_k = \frac{N_{inf_k}}{N_k}$.

По результатам работы компьютерной программы, реализующей этот алгоритм, изучалась динамика

Таблица 3. Параметры модели, использованные при изучении эпидемического процесса с отрицательным естественным приростом населения и различной вероятностью передачи ВИЧ

Table 3. Model parameters used in the study of the epidemic process with negative natural population growth and different probability of HIV transmission

Обозначение Designation	Наименование Name	Значение Value
n	Количество опытов (время) Number of experiments (time)	1000
$B-D$	Естественный прирост населения Population growth	-1%
N	Численность популяции Population size	10 000
N_{inf}	Количество инфицированных индивидуумов The number of infected individuals	500
S	Размер пространства Space size	100 000
L	Летальность Mortality	4%
P_{cont}	Вероятность передачи ВИЧ HIV transmission probability	0,5; 0,4; 0,3; 0,2; 0,1

численности населения, заболеваемость и пораженность ВИЧ-инфекцией при отрицательном, нулевом и положительном приросте популяции и различной вероятности передачи ВИЧ. Предполагается, что вероятность передачи ВИЧ – это функция эффективности противоэпидемических мероприятий. Чем меньше данный параметр, тем эффективнее меры противодействия эпидемическому процессу.

Выбор экспериментальных значений выбран исходя из следующих данных (табл. 2)

По данным ООН, медиана прироста численности населения стран мира в настоящее время приближается к 1%. Исходя из принципа симметрии выбор для исследования осуществлен на уровне +1%, 0% и -1%. Прирост населения +1% / -1% означает, что в каждом последующем периоде времени (опыте)

Рисунок 1. Численность населения, заболеваемость и пораженность ВИЧ-инфекцией при отрицательном приросте популяции и различной вероятностью передачи ВИЧ

Figure 1. Population, incidence and prevalence of HIV infection with a negative population growth and a different probability of HIV transmission

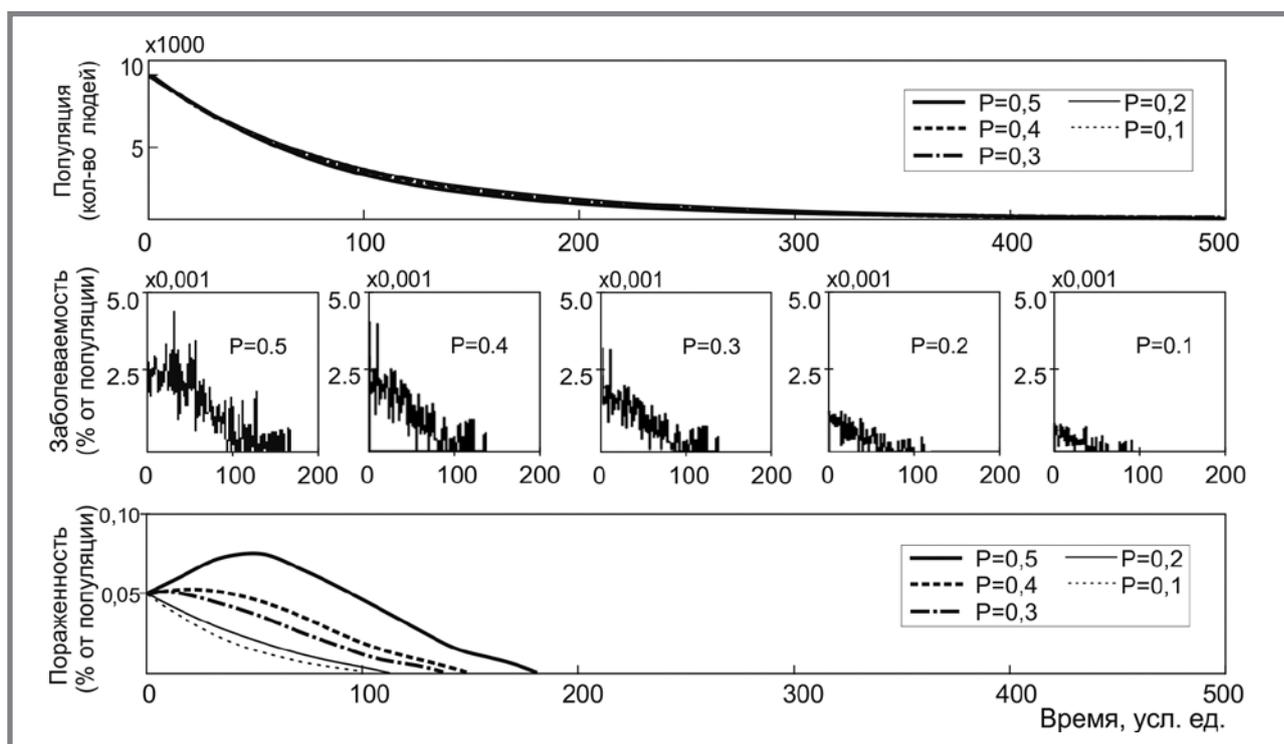


Таблица 4. Фазы эпидемического процесса, характерные для популяций с отрицательным приростом численности и разной вероятностью передачи ВИЧ
Table 4. Phases of the epidemic process characteristic of populations with negative population growth and different probability of HIV transmission

Параметры Parameters	Проявление фазы эпидемического процесса Manifestation of the phase of the epidemic process		
Заболееваемость Incidence	Рост Growth	Спад Recession	Спад Recession
Пораженность Prevalence	Рост Growth	Рост Growth	Спад Recession
Вероятность передачи ВИЧ, при которой характерна данная фаза The probability of HIV transmission at which this phase is characteristic	0,5; 0,4	0,5; 0,4	0,5; 0,4; 0,3; 0,2; 0,1

рождается/умирает 1% индивидуумов от здорового населения.

Средняя пораженность ВИЧ-инфекцией общемирового населения составляет 0,49%. Численность моделируемой популяции и количество ВИЧ-инфицированных индивидуумов подобраны с учетом данной пропорции. Выбор количества опытов (время) осуществлен таким образом, чтобы была однозначно определена динамика эпидемиологических показателей.

Каждый эксперимент проводился при одинаковых начальных условиях. Численность здоровых, инфицированных индивидуумов и продолжительность исследования вначале каждого опыта были идентичными.

Графики динамики эпидемиологических показателей при различном приросте численности населения и разной вероятности передачи ВИЧ получены при уровне значимости $p < 0,05$. Средние значения вычислены для 30 экспериментальных повторов и обработаны методом Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Анализ динамики эпидемического процесса ВИЧ-инфекции при отрицательном приросте численности населения и различной вероятностью передачи ВИЧ проведен при параметрах, представленных в таблице 3.

Результат проведенного эксперимента представлен на рисунке 1.

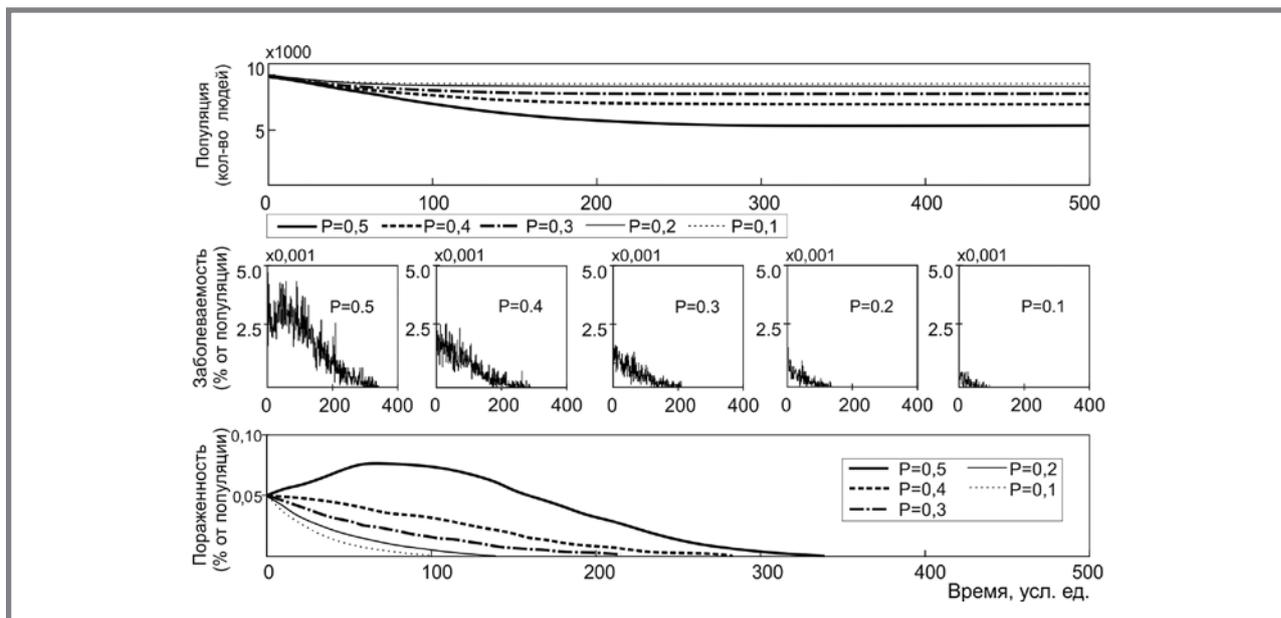
При вероятности передачи ВИЧ на уровне 0,5, заболеваемость и пораженность на начальной стадии характеризуются возрастающим трендом, достигают пиковых значений и уменьшаются до нуля. В диапазоне вероятностей от 0,4–0,3 пик переходит в плато с последующим понижением, а при вероятности передачи ВИЧ 0,2–0,1 графики принимают нисходящую форму. В модельных экспериментах отрицательная динамика прироста численности населения является основным фактором, который в долгосрочной перспективе приводит к элиминации вируса из популяции

Таблица 5. Параметры модели, использованные при изучении эпидемического процесса с нулевым приростом численности населения и различной вероятностью передачи ВИЧ
Table 5. Model parameters used in the study of the epidemic process with zero population growth and different probability of HIV transmission

Обозначение Designation	Наименование Name	Значение Value
n	Количество опытов (время) Number of experiments (time)	1000
$B-D$	Естественный прирост населения Population growth	0%
N	Численность популяции Population size	10 000
N_{inf}	Количество инфицированных индивидуумов The number of infected individuals	500
S	Размер пространства Space size	100 000
L	Летальность Mortality	4%
P_{cont}	Вероятность передачи ВИЧ HIV transmission probability	0,5; 0,4; 0,3; 0,2; 0,1

Рисунок 2. Численность населения, заболеваемость и пораженность ВИЧ-инфекцией при нулевом приросте популяции и различной вероятностью передачи ВИЧ

Figure 2. Population, incidence and prevalence of HIV infection with a zero population growth and a different probability of HIV transmission



не зависимо от наличия или отсутствия управленческих воздействий.

Можно выделить несколько фаз, характерных для эпидемического процесса (табл. 4).

Чем меньше вероятность передачи ВИЧ в популяции, тем характернее наличие только нисходящего тренда заболеваемости и пораженности. Рост эпидемиологических показателей регистрируется при вероятностях передачи ВИЧ на уровне 0,5 и 0,4.

Динамика эпидемии, которая формируется при уровне рождаемости равном смертности в общих чертах повторяет закономерности, выявленные при отрицательном естественном приросте, но население при этом не вымирает (табл. 5, рис. 2).

Заболеваемость и пораженность при вероятности передачи ВИЧ на уровне 0,5, характеризуется формированием пика, который снижается до нуля. В диапазоне вероятностей 0,4–0,1 пик

не формируется, а момент регистрации последнего инфицированного индивидуума в популяции наступает существенно быстрее. Население, понизив численность, сохраняет способность к последующему восстановлению за счет сохранившихся здоровых индивидуумов. В процессе развития эпидемии создаются условия, при которых вероятность контакта зараженного и здорового человека становится меньше, чем вероятность инфицированному лицу дожить до этого события. При таких модельных параметрах, ВИЧ с течением времени элиминируется из популяции.

Фазы характерные для данного эпидемического процесса представлены в таблице 6.

Проявление фазы эпидемии при которой одновременно регистрируется рост заболеваемости и пораженности специфично для вероятности передачи ВИЧ на уровне 0,5. Управленческие воздействия, способные уменьшить данную вероятность, изменяют тренд на нисходящий.

Таблица 6. Фазы эпидемического процесса, характерные для популяций с нулевым приростом численности и разной вероятностью передачи ВИЧ

Table 6. Phases of the epidemic process characteristic of populations with zero population growth and different probability of HIV transmission

Параметры Parameters	Проявление фазы эпидемического процесса Manifestation of the phase of the epidemic process		
Заболеваемость Incidence	Рост Growth	Спад Recession	Спад Recession
Пораженность Prevalence	Рост Growth	Рост Growth	Спад Recession
Вероятность передачи ВИЧ, при которой характерна данная фаза The probability of HIV transmission at which this phase is characteristic	0,5	0,5	0,5; 0,4; 0,3; 0,2; 0,1

Таблица 7. Параметры модели, использованные при изучении эпидемического процесса с положительным приростом численности населения и различной вероятностью передачи ВИЧ

Table 7. Model parameters used in the study of the epidemic process with a positive population growth and a different probability of HIV transmission

Обозначение Designation	Наименование Name	Значение Value
n	Количество опытов (время) Number of experiments (time)	1000
$B-D$	Естественный прирост населения Population growth	1%
N	Численность популяции Population size	10 000
N_{inf}	Количество инфицированных индивидуумов The number of infected individuals	500
S	Размер пространства Space size	100 000
L	Летальность Mortality	4%
P_{cont}	Вероятность передачи ВИЧ HIV transmission probability	0,5; 0,4; 0,3; 0,2; 0,1

Характеристики эпидемического процесса при положительном естественном приросте населения существенно образом отличаются от представленных ранее закономерностей (табл. 7, рис. 3).

Заболеваемость и пораженность ВИЧ-инфекцией при положительном естественном приросте меняется циклическим подъемом и спадом. Численность населения синхронно снижается и повышается вследствие тесной связанности эпидемиологических и популяционных параметров. Изменение диапазона вероятности передачи ВИЧ от 0,5 до 0,2 характеризуется уменьшением частоты и увеличением амплитуды пиков заболеваемости

и пораженности. При вероятности передачи ВИЧ на уровне 0,1 эпидемический процесс резко обрывается, что приводит к последующему экспоненциальному росту популяции.

Одновременный рост заболеваемости и пораженности при положительном естественном приросте в отличие от популяций с отрицательным и нулевым приростом численности населения в модельных экспериментах регистрируется гораздо чаще (табл. 8).

Одновременное уменьшение заболеваемости, пораженности и отсутствие фаз роста данных параметров характерно только для экспериментов с вероятностью передачи ВИЧ на уровне 0,1.

Рисунок 3. Численность населения, заболеваемость и пораженность ВИЧ-инфекцией при положительном приросте популяции и различной вероятностью передачи ВИЧ

Figure 3. Population, incidence and prevalence of HIV infection with a positive population growth and a different probability of HIV transmission

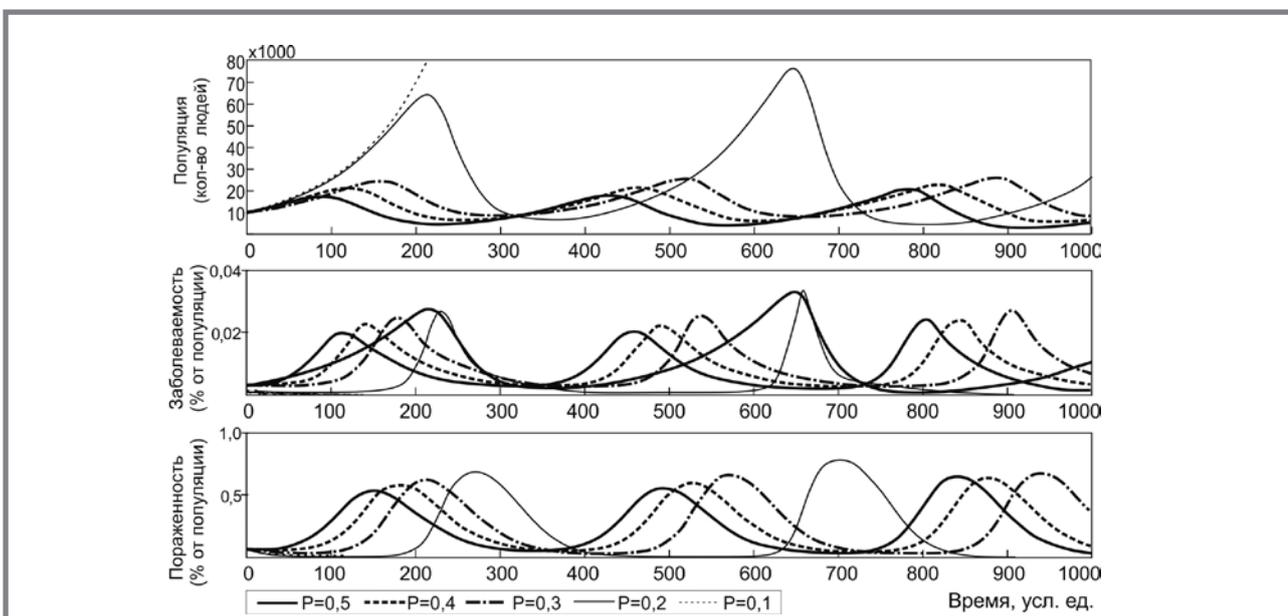


Таблица 8. Фазы эпидемического процесса, характерные для популяций с положительным приростом численности и разной вероятностью передачи ВИЧ

Table 8. Phases of the epidemic process characteristic of populations with positive population growth and different probability of HIV transmission

Параметры Parameters	Проявление фазы эпидемического процесса Manifestation of the phase of the epidemic process		
Заболееваемость Incidence	Рост Growth	Спад Recession	Спад Recession
Пораженность Prevalence	Рост Growth	Рост Growth	Спад Recession
Вероятность передачи ВИЧ при которой характерна данная фаза The probability of HIV transmission at which this phase is characteristic	0,5; 0,4; 0,3; 0,2	0,5; 0,4; 0,3; 0,2	0,5; 0,4; 0,3; 0,2; 0,1

Полученные данные позволяют провести анализ скорости замедления эпидемического процесса при различном уровне управленческих воздействий (рис. 4).

Уменьшение вероятности передачи ВИЧ в популяциях с отрицательным приростом численности приводит к более медленному замедлению эпидемического процесса, чем в популяциях с рождаемостью равной смертности. В среднем на каждые 10% уменьшения вероятности передачи ВИЧ приходится 9% и 19% замедления скорости приращения заболеваемости соответственно. При фиксированной летальности аналогичное уменьшение будет наблюдаться и по пораженности. С высокой точностью ($p < 0,05$) данный тип зависимости описывается линейной функцией. В популяциях с положительным естественным приростом уменьшения вероятности передачи ВИЧ менее 40% стратегически неэффективно, а при

достижении 80% эпидемический процесс резко прекращается.

В модельных экспериментах изменения параметров взаимодействующей системы «человек–ВИЧ» носит фазовый характер. В практическом приложении этим можно объяснить неравномерность проявлений эпидемического процесса в отдельных территориальных, социальных и возрастных группах населения.

Если рассмотреть с точки зрения комбинаторики все возможные варианты проявления фаз саморегулирующейся системы ВИЧ и популяции человека, то можно составить таблицу (табл. 9).

Необходимо отметить, что такая комбинация заболеваемости и пораженности как «рост-спад» в модельных экспериментах не наблюдается. Если сравнить теоретические данные с практическими наблюдениями ЮНЭЙДС, то можно отметить, что ВИЧ-инфекция, характеризующаяся

Рисунок 4. Замедление скорости эпидемического процесса (заболеваемости и пораженности) в популяциях с различным приростом численности населения ($p < 0.05$)

Figure 4. Slowing down the speed of the epidemic process (incidence and prevalence) in populations with different population growths ($p < 0.05$)



Таблица 9. Возможные сочетания различных проявлений фаз эпидемического процесса
Table 9. Possible combinations of various manifestations of the phases of the epidemic process

Параметр Parameters	Проявление фазы эпидемического процесса Manifestation phase of the epidemic process			
	Рост Growth	Рост Growth	Спад Recession	Спад Recession
Заболееваемость Incidence	Рост Growth	Рост Growth	Спад Recession	Спад Recession
Пораженность Prevalence	Рост Growth	Спад Recession	Рост Growth	Спад Recession
Наблюдаются в модельных эксперимантах Observed in model experimenters	Да Yes	Нет No	Да Yes	Да Yes

ростом заболеваемости и снижением пораженности (в средних значениях) в 2015–2018 гг. встречается в двух странах из 134 [12] (табл. 10).

Как следует из таблицы 10, снижение заболеваемости и пораженности в указанных странах не является достоверным. С уровнем значимости 95% доверительные интервалы исследуемых параметров перекрываются, поэтому утверждать, что такая ситуация действительно зарегистрирована не представляется возможным. Анализ данных за 2010–2018 гг. выявил аналогичную недостоверную ситуацию в трех странах из 133 – Боливии, Джибути и Мали. Дальнейшее увеличение анализируемого периода не позволило установить таких комбинаций.

Таким образом, теоретические исследования не противоречат практическим данным. Установлено, что сочетание параметров рост заболеваемости – снижение пораженности на данный момент достоверно не зарегистрировано. Гипотетически такая ситуация возможна при значительных миграционных процессах или высокой летальности ВИЧ-инфицированных лиц при значительной плотности населения.

Информирование лиц об их положительном ВИЧ-статусе уменьшает вероятность передачи ВИЧ в среднем в 3 раза (табл. 11).

Аналогичные исследования проведены для пациентов, принимающих антиретровирусную терапию и достигших неопределяемой вирусной нагрузки. С вероятностью не менее 96% такие индивидуумы перестают быть источником заражения. К сожалению, низкая стандартизация профилактических мероприятий, неиспользующих лекарственные препараты, не позволяет провести

однозначную оценку этого этапа и поэтому в данной работе не учитывается.

Достижение показателей «90-90-90» означает, что не менее 73% лиц от всех ВИЧ-инфицированных индивидуумов с вероятностью 96% перестанут быть источниками заражения. Подходы теории вероятностей позволяют рассчитать итоговую вероятность сложного события через значения вероятности простых событий. В большинстве случаев неизвестная эффективность профилактической работы позволяет провести оценку только нижней границы возможного уменьшения вероятности передачи ВИЧ, которая складывается из выявления ВИЧ-инфицированных лиц и лечебных мероприятий. Таким образом, можно рассчитать, что достижение показателей «90-90-90» позволяет снизить вероятность передачи ВИЧ до уровня близкого к 80% (нижняя оценка).

Мониторинг достижения показателей «90-90-90» ЮНЭЙДС проводит с 2015 г. Данные первого года наблюдения включали оценку всех трех параметров только у 24 стран [23]. На данный момент количество стран, подключившихся к глобальной инициативе, неуклонно возрастает и некоторые государства сумели достигнуть плановых показателей [24].

Учитывая проведенные эксперименты, можно предположить, что в зависимости от показателей прироста численности населения, одни и те же управленческие воздействия будут иметь разную эффективность (табл. 12).

Согласно теоретическим предсказаниям любое управленческое воздействие в странах с отрицательным приростом численности должно быть в той или иной степени эффективным. Практические данные не противоречат теории. Даже такие скромные

Таблица 10. Станы мира, в которых возможен рост заболеваемости и спад пораженности (в скобках указан диапазон $p < 0,05$)

Table 10. The countries of the world in which the possible increase in the incidence and prevalence decline (in brackets the range $p < 0,05$)

Страна Country	Заболееваемость, на тыс. населения Incidence, per ths population		Пораженность, % Prevalence, %	
	2015	2018	2015	2018
Гватемала Guatemala	0,13 (0,12–0,14)	0,14 (0,13–0,14)	0,30 (0,27–0,32)	0,27 (0,25–0,30)
Мали Mali	0,69 (0,54–0,96)	0,78 (0,6–1,12)	0,80 (0,63–0,97)	0,79 (0,63–1,00)

Таблица 11. Уменьшение вероятности передачи ВИЧ в зависимости от компонента контроля за ВИЧ-инфекцией
Table 11. Reduction of the probability of HIV transmission according to the control component of HIV

Компонент контроля Control component	Уменьшение вероятности передачи ВИЧ Reducing the probability of HIV transmission	Ссылка на работу Ref.
Выявление и информирование лиц с ВИЧ-инфекцией Screening and informing people with HIV	59–76%	[17, 18]
Антиретровирусная терапия HAART	96–100%	[19, 20]
Профилактическая работа (без использования лекарственных препаратов) Preventive work (without the use of drugs)	Достоверно не определена Reliably not determined	[21, 22]

Таблица 12. Прирост заболеваемости и пораженности в 2015–2018 годы в некоторых странах с отрицательным и положительным приростом численности населения и различным каскадом лечения на 2016 год
(таблица составлена на основе данных [25], [10], [12])

Table 12. Increase in the incidence and prevalence in 2015–2018 years in some countries, with negative and positive population growth and various stage of treatment for 2016 (Table drawn up on the basis of data [26], [10], [12])

Страна Country	Каскад лечения 2016 г Cascade treatment 2016	Прирост насе- ления, тыс. чел. Population growth, per ths population	Прирост заболева- емости, на тыс. населения The increase in the incidence per ths population	Прирост поражен- ности, % The increase in the prevalence rate,%	Заболеваемость, тыс. населения The incidence per ths population		Пораженность, % The prevalence, %	
					2015	2018	2015	2018
Некоторые страны с отрицательным приростом численности населения Some countries with negative population growth								
Украина Ukraine	56-66-59	-675,48	-0,01	0,03	0,29	0,28	0,51	0,54
Румыния Romania	89-77-90	-419,07	0,00	0,01	0,04	0,04	0,08	0,09
Португалия Portugal	76-90-88	-112,15	-0,03	0,00	0,1	0,07	0,40	0,40
Некоторые страны с положительным приростом численности населения Some countries with positive population growth								
Австралия Australia	90-90-79	965,65	0,00	0,01	0,04	0,04	0,10	0,11
Малайзия Malaysia	90-39-90	1 257,07	0,01	0,01	0,17	0,18	0,27	0,28
Ботсвана Botswana	85-90-90	133,35	-1,25	-0,56	5,61	4,36	16,98	16,41
Зимбабве Zimbabwe	75-90-81	624,17	-0,67	-0,41	3,46	2,79	9,41	9,00
Южно- Африканская республика Republic of South Africa	86-65-81	2 406,15	-1,46	0,32	6,4	4,94	13,00	13,32
Нигер Niger	35-90-57	2 441,17	-0,01	-0,02	0,09	0,08	0,18	0,16

показатели как «56-66-59» в Украине привели к снижению заболеваемости.

Моделирование эпидемии ВИЧ в популяциях с положительным приростом численности населения выявило интересную особенность. Управленческие действия, которые уменьшают вероятность передачи ВИЧ на 20% или 40%, в стратегическом плане неэффективны. Ситуация напоминает физиологический принцип «все или ничего», при котором уменьшение вероятности передачи ВИЧ на 80% резко прекращает эпидемический процесс и потенцирует элиминацию вируса из популяции. Возможно по этой причине Австралия и Малайзия с показателями приближенными к «90-90-90» не смогли добиться убедительной динамики снижения заболеваемости и пораженности [26].

В то же время необходимо отметить, что есть страны, где оценка ожидаемого результата только по каскаду медицинской помощи дает некорректные результаты. Аналогичные соображения высказывались еще до момента широкого внедрения антиретровирусной терапии [27,28]. Возможно,

что на Африканском континенте, где очень широко распространена пропаганда осторожности к ВИЧ-инфекции, существенный прогресс обеспечен именно комплексным сочетанием с профилактическими мероприятиями. К сожалению, на данный момент трудно сказать, может ли такая противоэпидемическая работа компенсировать недостающее снижение вероятности передачи ВИЧ в такой стране как, например, Нигер с достаточно скромными показателями «35-90-57». Данный вопрос требует дальнейшего изучения и исследования.

Выводы

Эффект уменьшения вероятности передачи ВИЧ в популяциях с отрицательным и нулевым приростом численности населения выражается в линейном снижении заболеваемости и пораженности (при фиксированной летальности).

В популяциях с положительным естественным приростом уменьшения вероятности передачи ВИЧ менее 40% стратегически неэффективно, а при достижении 80% потенцируется резкое прекращение эпидемического процесса.

Литература

1. Беляков Н. А., Рассохин В. В., Розенталь В. В. и др. Эпидемиология ВИЧ-инфекции. Место мониторинга, научных и дозорных наблюдений, моделирования и прогнозирования обстановки. // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2019. т. 11, №2. С. 7–26.
2. Распоряжение Правительства РФ № 2203-р от 20.10.2016 г. «Об утверждении Государственной стратегии противодействия распространению ВИЧ-инфекции в Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу».
3. UNAIDS. 90–90–90: an ambitious treatment target to help end the AIDS epidemic. 2014. Доступно на: www.unaids.org/en/resources/documents/2017/90-90-90.
4. Granich R., Gupta S., Wollmers M., Ruffner M., et al. Modeling the HIV epidemic: why the 95–95–95 target and ART effectiveness parameters matter // *International Journal of Virology and AIDS*. 2018. Vol. 5, N 1. 041. doi: 10.23937/2469-567X/1510041.
5. Kelly S.L., Wilson D.P. HIV cascade monitoring and simple modeling reveal potential for reductions in HIV incidence. // *JAIDS*. 2015. Vol. 69, N3. P. 257–63. doi: 10.1097/QAI.0000000000000655.
6. Stover J., Bollinger L., Ijazola J.A., et al. What is required to end the AIDS epidemic as a public health threat by 2030? The cost and impact of the fast-track approach // *PLoS ONE*. 2016. Vol. 11, N5. e0154893. doi: 10.1371/journal.pone.0154893.
7. Нешумаев Д.А., Сухарев Е.Н., Стасенко В.Л. Система управления ВИЧ-инфекцией. Часть 1. Принципы функционирования и оптимальные параметры // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2017. т. 9, №4. С. 93–101. doi: 10.22328/2077-9828-2017-9-4-93-101
8. Нешумаев Д.А., Малышева М.А., Шевченко Н.М., и др. Моделирование динамики эпидемии ВИЧ-инфекции с использованием частоты встречаемости ранних случаев заражения // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2016. т. 8, № 2. С. 53–60. doi: 10.22328/2077-9828-2016-8-2-53-60
9. Нешумаев Д.А. Скрининг населения необходимый для контроля эпидемии ВИЧ-инфекции. // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2017. т. 9, № 3. С. 73–80. doi: 10.22328/2077-9828-2017-9-3-73-80
10. Rate of natural increase (per 1,000 population) [Internet]. Доступно на: <https://population.un.org/wpp/DataQuery>.
11. Информационный бюллетень – глобальная статистика по СПИДу 2019. Доступно на: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_ru.pdf.
12. HIV estimates with uncertainty bounds 1990–2018 (Download spreadsheet) [Internet]. Доступно на: <https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>.
13. Thomson K.A., Hughes J., Baeten J.M., et al. Increased risk of HIV acquisition among women throughout pregnancy and during the postpartum period: a prospective per-coital-act analysis among women with HIV-infected partners. // *The Journal of Infectious Diseases*. 2018. Vol. 218, N1. P. 16–25. doi: 10.1093/infdis/jiy113.
14. Malunguza, N.J., Hove-Musekwa, S.D., Mukandavire Z. Projecting the impact of anal intercourse on HIV transmission among heterosexuals in high HIV prevalence settings. // *Journal of Theoretical Biology*. 2018. Vol. 437. P. 163–178. doi: 10.1016/j.jtbi.2017.10.020.
15. Volz E.M., Vu S.L., Ratmann O., et al. Molecular epidemiology of HIV-1 subtype B reveals heterogeneous transmission risk: implications for intervention and control. // *The Journal of Infectious Diseases*. 2018. Vol. 217, N.10. P. 1522–1529. doi: 10.1093/infdis/jiy044.
16. Brown B.J., Oladokun R.E., Ogunbosu B.O., et al. Blood transfusion-associated HIV infection in children in Ibadan, Nigeria. // *Journal of the International Association of Providers of AIDS Care*. 2017. 303–308. Vol. 16, N3. P. 303–308. doi: 10.1177/2325957413500990.
17. Marks G., Crepaz N., Senterfitt J., et al. Meta-analysis of high-risk sexual behavior in persons aware and unaware they are infected with HIV in the United States: implications for HIV prevention programs. // *JAIDS*. 2005. Vol. 39, N 4. P. 446–453. doi: 10.1097/01.qai.0000151079.33935.79.
18. Fonner V.A., Denison J., Kennedy C.E., et al. Voluntary counseling and testing (VCT) for changing HIV-related risk behavior in developing countries // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012. N 9. Art. N.: CD001224. doi: 10.1002/14651858.CD001224.pub4.
19. Loutfy M.R., Wu W., Letchumanan M., et al. Systematic review of HIV transmission between heterosexual serodiscordant couples where the HIV-positive partner is fully suppressed on antiretroviral therapy. // *PLoS ONE*. 2013. Vol. 8, N 2. e55747. doi: 10.1371/journal.pone.0055747.
20. Supervie V., Assoumou L., Breban R., et al. Risk of HIV transmission during combined ART initiation for HIV-infected persons with severe immunosuppression. // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2017. Vol. 72, N 11. P. 3172–3176. doi: 10.1093/jac/dkx276
21. Cooper B., Toskin I., Kulier R., et al. Brief sexuality communication – a behavioural intervention to advance sexually transmitted infection/HIV prevention: a systematic review // *BJOG*. 2014. V. 121, Suppl. 5. P. 92–103. doi: 10.1111/1471-0528.12877.
22. Zajac K., Kennedy C.E., Fonner V.A., et al. A systematic review of the effects of behavioral counseling on sexual risk behaviors and HIV/STI prevalence in low- and middle-income countries. // *AIDS and Behavior*. 2015. Vol. 19, N 7. P. 1178–1202. doi: 10.1007/s10461-014-0893-x.
23. Progress towards 90-90-90 targets - all ages (treatment cascade) [Internet]. Доступно на: <http://aidsinfo.unaids.org/#data-details>. Ссылка активна на 18.10.2019.
24. Gisslen M., Svedhem V., Lindborg L., et al. Sweden, the first country to achieve the Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS)/World Health Organization (WHO) 90-90-90 continuum of HIV care targets // *HIV Medicine*. 2017. Vol. 18, N4. P. 305–307. doi: 10.1111/hiv.12431
25. Прекращение эпидемии СПИДа прогресс в достижении целей 90–90–90 [Internet]. Доступно на: <https://www.unaids.org/ru/topic/data/publications>.

Original Articles

26. Scott N, Stoove M, Kelly Sh.L., et al. Achieving 90-90-90 human immunodeficiency virus (HIV) targets will not be enough to achieve the HIV incidence reduction target in Australia // *Clinical Infectious Diseases*. 2018. Vol. 66, N7. P. 1019–26. doi: 10.1093/cid/cix939
27. Smith M.K., Powers K.A., Muessig K.E., et al. HIV treatment as prevention: the utility and limitations of ecological observation // *PLoS Medicine*. 2012. Vol. 9, N7. e1001260. doi: 10.1371/journal.pmed.1001260
28. Wilson D.P. HIV treatment as prevention: natural experiments highlight limits of antiretroviral treatment as HIV prevention. *PLoS Medicine*. 2012. Vol. 9, N7. e1001231. doi: 10.1371/journal.pmed.1001231

References

1. Belyakov NA, Rassokhin VV, Rosenthal VV et al. Epidemiology of HIV infection. Place of monitoring, scientific and surveillance observations, modeling and forecasting. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2019; 11 (2): 7–26 (In Russ.).
2. Decree of the government of the Russian Federation N2203-r 20.10.2016 «On approval of the state strategy for countering the spread of HIV infection in the Russian Federation for the period until 2020 and the future perspective» (In Russ.).
3. UNAIDS. 90–90–90: an ambitious treatment target to help end the AIDS epidemic. 2014. Available at: www.unaids.org/en/resources/documents/2017/90-90-90.
4. Granich R, Gupta S, Wollmers M, Ruffner M et al. Modeling the HIV epidemic: why the 95-95-95 target and ART effectiveness parameters matter. *International Journal of Virology and AIDS*. 2018; 5 (1): 041. doi: 10.23937/2469-567X/1510041.
5. Kelly SL, Wilson DP. HIV cascade monitoring and simple modeling reveal potential for reductions in HIV incidence. *JAIDS*. 2015; 69 (3): 257–63. doi: 10.1097/QAI.0000000000000655.
6. Stover J, Bollinger L, Ijazola JA et al. What is required to end the AIDS epidemic as a public health threat by 2030? The cost and impact of the fast-track approach. *PLoS ONE*. 2016; 11 (5): e0154893. doi: 10.1371/journal.pone.0154893.
7. Neshumaev DA, Sucharev EN, Stasenko VL. The control system of HIV infection: Part 1 - principles of operation and optimal parameters. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2017; 9 (4): 93–101 (in Russ.). doi: 10.22328/2077-9828-2017-9-4-93-101.
8. Neshumaev DA, Malysheva MA, Shevchenko NM et al. Modeling the dynamics of HIV epidemic based on the incidence of early HIV cases. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2016; 8 (2): 53–60. doi: 10.22328/2077-9828-2016-8-2-53-60 (in Russ.).
9. Neshumaev DA. Screening of the population necessary to control the HIV epidemic // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2017; 9 (3): 73–80 (in Russ.). doi: 10.22328/2077-9828-2017-9-3-73-80
10. Rate of natural increase (per 1,000 population) [Internet]. Available at: <https://population.un.org/wpp/DataQuery/>.
11. Newsletter – Global HIV/AIDS statistics – 2019 fact sheet [Internet]. Available at: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_ru.pdf
12. HIV estimates with uncertainty bounds 1990–2018 (Download spreadsheet). Available at: <https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>.
13. Thomson KA, Hughes J, Baeten JM et al. Increased risk of HIV acquisition among women throughout pregnancy and during the postpartum period: a prospective per-coital-act analysis among women with HIV-infected partners // *The Journal of Infectious Diseases*. 2018; 218 (1): 16–25. doi: 10.1093/infdis/jiy113.
14. Malunguza NJ, Hove-Musekwa SD, Mukandavire Z. Projecting the impact of anal intercourse on HIV transmission among heterosexuals in high HIV prevalence settings // *Journal of Theoretical Biology*. 2018; 437: 163–178. doi: 10.1016/j.jtbi.2017.10.020.
15. Volz EM, Vu SL, Ratmann O et al. Molecular epidemiology of HIV-1 subtype B reveals heterogeneous transmission risk: implications for intervention and control. *The Journal of Infectious Diseases*. 2018; 217 (10): 1522–1529. doi: 10.1093/infdis/jiy044.
16. Brown BJ, Oladokun RE, Ogunbosi BO et al. Blood transfusion-associated HIV infection in children in Ibadan, Nigeria. *Journal of the International Association of Providers of AIDS Care*. 2017; 16 (3): 303–308. doi: 10.1177/2325957413500990.
17. Marks G, Crepaz N, Senterfitt J et al. Meta-analysis of high-risk sexual behavior in persons aware and unaware they are infected with HIV in the United States: implications for HIV prevention programs. *JAIDS*. 2005; 39 (4): 446–453. doi: 10.1097/01.qai.0000151079.33935.79
18. Fonner VA, Denison J, Kennedy CE et al. Voluntary counseling and testing (VCT) for changing HIV-related risk behavior in developing countries. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012; 9. Art. N.: CD001224. doi: 10.1002/14651858.CD001224.pub4
19. Loutfy MR, Wu W, Letchumanan M et al. Systematic review of HIV transmission between heterosexual serodiscordant couples where the HIV-positive partner is fully suppressed on antiretroviral therapy. *PLoS ONE*. 2013; 8 (2): e55747. doi: 10.1371/journal.pone.0055747
20. Supervie V, Assoumou L, Breban R et al. Risk of HIV transmission during combined ART initiation for HIV-infected persons with severe immunosuppression. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2017; 72 (11): 3172–3176. doi: 10.1093/jac/dkx276.
21. Cooper B, Toskin I, Kulier R et al. Brief sexuality communication – a behavioural intervention to advance sexually transmitted infection/HIV prevention: a systematic review // *BJOG*. 2014; 121 (Suppl. 5): 92–103. doi: 10.1111/1471-0528.12877.
22. Zujac K, Kennedy CE, Fonner VA et al. A systematic review of the effects of behavioral counseling on sexual risk behaviors and HIV/STI prevalence in low- and middle-income countries // *AIDS and Behavior*. 2015; 19 (7): 1178–1202. doi: 10.1007/s10461-014-0893-x.
23. Progress towards 90-90-90 targets - all ages (treatment cascade). Available at: <http://aidsinfo.unaids.org/#data-details>.
24. Gisslen M, Svedhem V, Lindborg L et al. Sweden, the first country to achieve the Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS)/World Health Organization (WHO) 90-90-90 continuum of HIV care targets. *HIV Medicine*. 2017; 18 (4): 305–307. doi: 10.1111/hiv.12431.
25. Ending the AIDS epidemic progress towards goals 90–90–90. Available at: <https://www.unaids.org/ru/topic/data/publications>.
26. Scott N, Stoove M, Kelly Sh.L. et al. Achieving 90-90-90 human immunodeficiency virus (HIV) targets will not be enough to achieve the HIV incidence reduction target in Australia // *Clinical Infectious Diseases*. 2018; 66 (7): 1019–26. doi: 10.1093/cid/cix939.
27. Smith MK, Powers KA, Muessig KE et al. HIV treatment as prevention: the utility and limitations of ecological observation // *PLoS Medicine*. 2012; 9 (7): e1001260. doi: 10.1371/journal.pmed.1001260.
28. Wilson DP. HIV treatment as prevention: natural experiments highlight limits of antiretroviral treatment as HIV prevention. *PLoS Medicine*. 2012; 9 (7): e1001231. doi: 10.1371/journal.pmed.1001231.

Об авторах

- **Дмитрий Александрович Нешумаев** – к. м. н., заведующий лабораторией иммунологических и гематологических исследований Краевого Центра СПИД. +7 (391) 226-84-12, neshumaev@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-3826-6088>.
- **Евгений Николаевич Сухарев** – к. т. н., доцент кафедры электронной техники и телекоммуникаций института информатики и телекоммуникаций Сибирского государственного университета науки и технологий имени академика М. Ф. Решетнева. +7(391) 291-91-47, solo113@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-1967-2902>.
- **Владимир Леонидович Стасенко** – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой эпидемиологии Омского государственного медицинского университета. +7 (3812) 65-04-63, vlstasenko@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0003-3164-8734>.

Поступила: 20.11.2019. Принята к печати: 10.01.2020.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Dmitry A. Neshumaev** – Cand. Sci. (Med.), head of the laboratory of immunological and hematological research of Krasnoyarsk Regional Center of AIDS prevention/+7 (391) 226-84-12, neshumaev@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-3826-6088>.
- **Evgeny N. Sukharev** – Cand. Sci. (Techn.), associate professor of department of electronic engineering and telecommunications of institute of informatics and telecommunications of Reshetnev Siberian State University of Science and Technology/+7(391) 291-91-47, solo113@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1967-2902>.
- **Vladimir L. Stasenko** – professor, head of the department of epidemiology of Omsk State Medical University/+7 (3812) 65-04-63, vlstasenko@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1967-2902>.

Received: 20.11.2019. Accepted: 10.01.2020.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-1-71-76>

Epidemiological Pilot Study of the Sensitization to Caterpillars of the Genus *Thaumetopoea* in Forestry Workers in Bulgaria

YI Kandova, GS Nikolov*, BN Petrunov

National Center of Infectious and Parasitic Diseases, 1504 Sofia, Bulgaria

Abstract

Insect bites and Lepidopterism are a major sensitization hazard for forestry workers. In recent years, different species of the genus *Thaumetopoea* are expanding their habitat in Bulgaria and represent a serious health threat for people working in the forests. The present epidemiological pilot study aims to investigate the specific sensitization of the forestry workers to the caterpillars of the most spread *Thaumetopoea* species in Bulgaria, as well as to evaluate their hypersensitivity to a range of inhalant, insect and food allergens. Thirty four forestry workers (28 men and 6 women) were surveyed. The sensitization to pine processionary (*Thaumetopoea pityocampa*); oak processionary (*Thaumetopoea processionea*) and *Thaumetopoea solitaria* was assessed by skin prick tests. Blood samples were taken for determination of total and allergen-specific IgE against a range of inhalant, insect and food allergens. Fourteen (41%) of the forestry workers reported skin rash, itching, runny nose and sneezing during their daily professional activities in the forest. Sixteen (47%) were sensitized to one or more representatives of the *Thaumetopoeidae* family. The most common is poly-sensitization to all three *Thaumetopoea* species – in 6 (38%), as well as mono-sensitization to pine processionary – in other 5 (31%). In 13 (39%) increased levels of total IgE, were found. A prevalence of insect allergy was also found. In conclusion, this pilot study provided important information on the impact of the different *Thaumetopoea* species on the health of the forestry workers. It also outlined the key role of different environmental allergens for the development of symptoms of IgE-mediated allergy and the need for more detailed epidemiologic and allergologic study on the medico-social importance of the sensitization to *Thaumetopoea* species.

Key words: epidemiological study, sensitization in forestry workers; allergy to *Thaumetopoea pityocampa*, allergy to *Thaumetopoea processionea*, insect allergy

No conflict of interest to declare.

For citation: Kandova YI, Nikolov GS, Petrunov BN. Epidemiological Pilot Study of the Sensitization to Caterpillars of the Genus *Thaumetopoea* in Forestry Workers in Bulgaria. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2020; 19 (1): 71–76 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-1-71-76>.

Эпидемиологическое пилотное изучение сенсibiliзирующего действия к гусениц рода *Thaumetopoea* на организм работников лесного хозяйства Болгарии

Я. И. Кандова, Г. С. Николов**, Б. Н. Петрунов

Национальный центр инфекционных и паразитарных болезней, 1504 София, Болгария

Резюме

Актуальность: Укусы насекомых и гусениц являются основной опасностью сенсibiliзации организма работников лесной промышленности. В течение последних лет различные виды рода *Thaumetopoea* расширяют своё местообитание в Болгарии и представляют серьёзную угрозу здоровью людей, работающих в лесу. **Цель:** исследовать специфическую сенсibiliзацию к гусеницам наиболее распространённых видов *Thaumetopoea* в Болгарии. **Материалы и методы:** В пилотном исследовании использовались эпидемиологические методы изучения (описательно-оценочные приемы). Обследованы 34 человека, работающих в лесной промышленности (28 мужчин и 6 женщин). Определение сенсibiliзирующего действия южного походного шелкопряда (*Thaumetopoea pityocampa*), дубового походного шелкопряда (*Thaumetopoea processionea*) и *Thaumetopoea solitaria* проводили посредством кожных тестов. Взяты пробы крови для определения общего IgE и специфического IgE по отношению к ряду ингаляторных, инсектных и пищевых аллергенов. **Результаты:** Четырнадцать обследованных (42%) отмечали аллергические реакции организма в течение ежедневной профессиональной деятельности в лесу. Шестнадцать обследованных (47%) имели аллергию к одному или более представителям семейства *Thaumetopoeidae*. Чаще всего наблюдается множественная аллергия – к трём видам *Thaumetopoea* у 6 (38%) человек. К южному походному шелкопряду была аллергия у 5 человек (31%). У 13 человек (39%) выявлен повышенный уровень общего IgE. Определение специфической сенсibiliзации показывает распро-

* For correspondence: Georgi S. Nikolov, Dr. Sci. (Med.), Department «Immunology and Allergology», NCIPD, labalerg@ncipd.org.

** Николов Георгий Сергеевич, д. м. н., кафедра Иммунологии и аллергологии Национального центра инфекционных и паразитарных болезней, 1504 София, Болгария. labalerg@ncipd.org.

странение аллергии к насекомым. **Выводы:** Исследование предоставило важную информацию о воздействии различных видов *Thaumetopoea* на здоровье работников лесной промышленности. Оно выявило ключевую роль различных аллергенов в окружающей среде для развития симптомов IgE-медиаторной аллергии и необходимость более подробного эпидемиологического и аллергологического изучения медико-социальной значимости сенсибилизации к гусеницам наиболее распространённых видов *Thaumetopoea* в Болгарии.

Ключевые слова: эпидемиологическое исследование, сенсибилизация работников лесной промышленности, аллергия к *Thaumetopoea pityocampa*, аллергия к *Thaumetopoea processionea*; аллергия к насекомым
Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Кандова Ю. И., Николов Г. С., Петрунов Б. Н. Эпидемиологическое пилотное изучение сенсибилизирующего действия к гусениц рода *Thaumetopoea* на организм работников лесного хозяйства Болгарии. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2020; 19 (1): 71–76. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-1-71-76>.

Introduction

During most of their professional activities, forestry workers are in contact with various occupational pathogens from their environment. The usual routes of exposure include: inhalation, and skin penetration in the event of injury [1].

Insect bites are a major sensitization hazard for forestry workers. Bites and stings from wasps, bees, hornets, mosquitoes, ants and many other insects are common and usually occur with a local reaction that manifests with a rash and itching at the site of the bite. In sensitized individuals, acute, generalized, sometimes life-threatening allergic reactions may occur.

Sensitization to insects from the order *Hymenoptera* is common among forest workers – from 4.5% to 26% [2]. In Italy, 78.0% of 100 forestry department agents reported accidental *Hymenoptera* stings. Five percent of them had experienced systemic reactions [3].

Another major cause of specific sensitization among forestry workers is so-called Lepidopterism – pathological response of the organism after contact with insects of the order *Lepidoptera*, which includes both moths and butterflies [4,5]. Of the more than 165,000 species in this order, 150 larvae forms may prove to be harmful to humans due to direct or aerial contact of the skin or mucous membranes with their poisonous hairs (setae), which serve as a defense mechanism against predators, birds and small rodents [5]. In Europe, this is most often the case after contact with caterpillars of *Thaumetopoeidae* family – *Thaumetopoea pityocampa* (pine processionary); *Thaumetopoea processionea* (oak processionary) and *Thaumetopoea solitaria*.

Apart from various types of irritant and toxic skin reactions – known as caterpillar dermatitis, Lepidopterism may occur also as conjunctivitis, pharyngitis, respiratory distress, or various combinations of these symptoms.

In addition to the toxo-irritant reactions after contact with different caterpillars, in recent years there are plenty clinical evidences proving the presence of IgE-mediated allergy that manifests as allergic rhinitis or asthmatic attacks and even anaphylactic shock [6]. Therefore, *Thaumetopoea* caterpillars should be

considered not only as a source of occupational contact allergy, but also as a specific aeroallergen that causes skin, inhalative, and ocular allergic symptoms that can affect the health of a wide range of the forest visitors [7].

Due to the climate changes on the planet in recent years, different species of the genus *Thaumetopoea* are expanding their habitat in Bulgaria and represent a serious occupational health threat for people working in the forests [8].

In this regard, the present pilot study of a group of forestry workers aims to investigate their specific sensitization to the caterpillars of the most spread *Thaumetopoea* species in Bulgaria, as well as to evaluate their hypersensitivity to a range of inhalant, insect and food allergens.

Materials and methods

Surveyed persons

The pilot study of sensitization to *Thaumetopoea* species in Bulgaria was conducted with a group of individuals working daily in the forests and having frequent contact with different types of processionary caterpillars. A total of 34 subjects were surveyed – 28 men and 6 women between the ages of 26 and 87.

After obtaining informed consent, project participants complete a specially designed questionnaire. Each participant was then subjected to a detailed allergic examination to determine the presence of allergic complaints while working in the forest and blood samples were taken to determine total IgE and allergen-specific IgE for a range of inhalant, insect and food allergens.

Determination of sensitization in vivo to the most spread *Thaumetopoea* species in Bulgaria

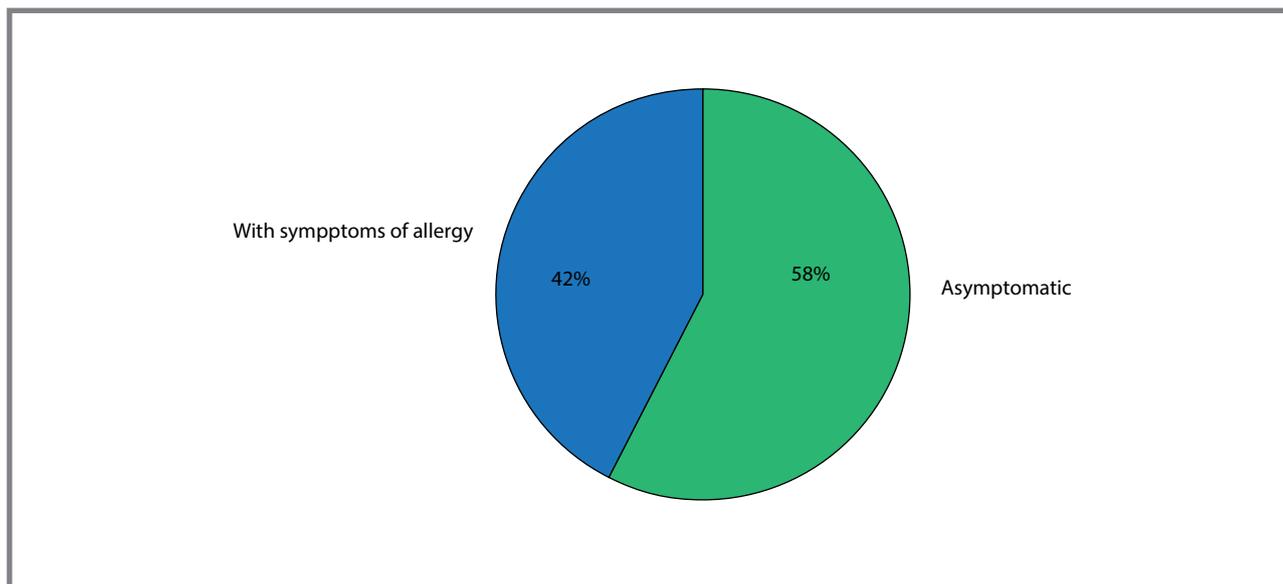
The specific sensitization to caterpillars of three *Thaumetopoea* species: pine processionary (*Thaumetopoea pityocampa*); oak processionary (*Thaumetopoea processionea*) and *Thaumetopoea solitaria* was assessed by allergy skin prick tests (SPT).

For this purpose in the Laboratory for Allergenic preparations at Bul Bio NCIPD, Sofia, Bulgaria, were prepared special diagnostic allergens from the above mentioned *Thaumetopoea* species.

As a raw material for the production of allergenic extracts, caterpillars in L4/L5 stage were collected

Figure 1. Distribution of study participants after the initial examination for allergy

Рисунок 1. Распределение участников исследования после первичного обследования на аллергию



and provided by scientists from the Forest Research Institute at Bulgarian Academy of Sciences. Allergens were prepared by an original methodology consistent with the procedures for the production and standardization of allergens for allergy diagnosis by SPT in the conditions of Good Manufacturing Practice (GMP).

To prove the specificity of the allergens from studied *Thaumetopoea* species, 21 healthy, non-allergic and atopic volunteers, sensitized to grass pollen and/or house dust mites, were tested with the above mentioned experimental extracts by Prick test and showed no positive skin reactions.

The diagnostic allergy skin tests were performed simultaneously with the allergens from the three *Thaumetopoea* caterpillars in a volume of 0.05 ml on the volar side of the forearm of each participant. Negative (Coca I solution) and positive (histamine 1 mg/ml) controls were applied in parallel. The reactions obtained were read at 20 minutes according to size of wheal and flare reaction. Size of wheal and flare with a mean diameter > 3mm were considered positive.

Determination of total IgE

Quantification of total IgE was performed with an ELISA kit (EUROIMMUN) according to the manufacturer's instructions. Values above 100 IU/ml were considered elevated.

Determination of allergen-specific IgE

In 10 of the participants with total IgE levels above 100 IU/ml, by determination of allergen-specific IgE, using a set of 34 inhalative, insect and food allergens (EUROLINE Atopy screen, EUROIMMUN), was examined the specific sensitization to any of the allergens included in the panel. The determination was made according to the manufacturer's instructions.

The calculation of the amount of allergen-specific IgE was made with software EUROLine Scan v. 3.4. by the intensity of the staining of the bands and was presented in EAST (Enzyme-Allergo-Sorbent Test) grade scale from 0 to 6.

Results

At the initial examination for allergy, 14 (42%) of the study participants reported allergic health problems during their daily professional activities in the forest (Figure 1).

The complaints were mainly from the skin (itching in 6 participants, rash in 7) and from upper respiratory tract (runny nose and sneezing – in 4 forestry workers). One reported eye irritation and 2 participants reported an allergic incident after insect sting.

Determination of total IgE found increased levels (above 100 IU/ml) in 13 (39%) of the studied subjects. Comparison of the total IgE levels with the history of allergic complaints showed the following: No elevated total IgE levels were found in 11 (34%) of the asymptomatic individuals. In 5 (15%) of the patients with complaints, an increased level of total IgE was observed. In the other 9 subjects who reported allergic symptoms, no increase in total IgE levels was found, and 8 in asymptomatic ones showed increased levels of the total IgE (Table 1).

Determination of the specific sensitization to different species of *Thaumetopoea* caterpillars was performed by skin-allergy tests using specially designed diagnostic allergens. The results from the skin tests showed that 16 (47%) of the 34 study participants, mostly people with daily work in the forest, were sensitized to one or more representatives of the *Thaumetopoeidae* family. According to SPT data, the most common is poly-sensitization to all three *Thaumetopoea* allergens – in 6 (38%) of the sensitized individuals, as well as mono-sensitization to the pine

Table 1. Distribution of participants when comparing data on levels of total IgE with data from history of allergic complaints

Таблица 1. Распределение участников по уровню общего IgE и сведениями об аллергии в анамнезе

Condition	Number	%
Symptoms – / tlgE –	11	34
Symptoms + / tlgE+	5	15
Symptoms + / tlgE –	9	27
Symptoms – / tlgE +	8	24

processionary (*T. pityocampa*) – in other 5 (31%) participants. There were isolated cases of mono-sensitization to the oak processionary (*Thaumetopoea processionea*), and no such sensitization was observed to the *Thaumetopoea solitaria* (Figure 2).

Supplementation of the data for specific sensitization to different *Thaumetopoea* species to the results from the initial allergic examination and levels of total IgE demonstrate that of the 16 participants who showed hypersensitivity through positive skin tests, 7 (44%) reported having allergic symptoms on contact with processionary caterpillars. It should be noted that only in three persons (19%) the allergy complaints are accompanied by an increase in total IgE, i.e. this is the group where the IgE-mediated mechanism of symptoms is most probable. In the remaining 9 (56%) participants, detected sensitization to caterpillar allergens is asymptomatic, but still in 5 of them sensitization is accompanied by increased levels of total IgE.

In 10 of the participants with a significant increase in total IgE, were determined allergen-specific IgE levels in a set of 34 inhalative, insect and food allergens. In all studied subjects were detected increased levels of specific IgE to one or more of the allergens used in a panel.

The results, presented in figure 3, show that from 10 tested forestry workers 8 are sensitized to i3 (wasp

allergen), and 5 to i1 (bee venom allergen). Allergy to grass pollens (g1, g3, g6 and g12) is also common. In 6 of the participants sensitized to one or more inhalative, insect or food allergens, was detected sensitization to *Thaumetopoea* caterpillars also.

Discussion

The results of our first pilot study of sensitization in forestry workers in Bulgaria demonstrate that the excessive contact with different *Thaumetopoea* species has a serious impact on their health. According to the data from the study, the representatives of the *Thaumetopoea* family cause a various allergic complaints in people who have daily contact with the caterpillars.

Skin reactions after contact with urticogenic hairs on their larvae are the most common clinical manifestations of exposure. The main symptoms observed in 42% of the participants in this study were severe itching, sometimes without visible skin lesions, in many cases there was rapid hives (contact urticaria) or late-onset papular itchy rash, which persists for several days. In most of our study participants, contact urticaria is IgE-mediated.

The pathogenic effects of the *Thaumetopoea* caterpillars are not limited to the skin. Upper respiratory tract involvement in the form of allergic runny nose, coughing, and difficulty

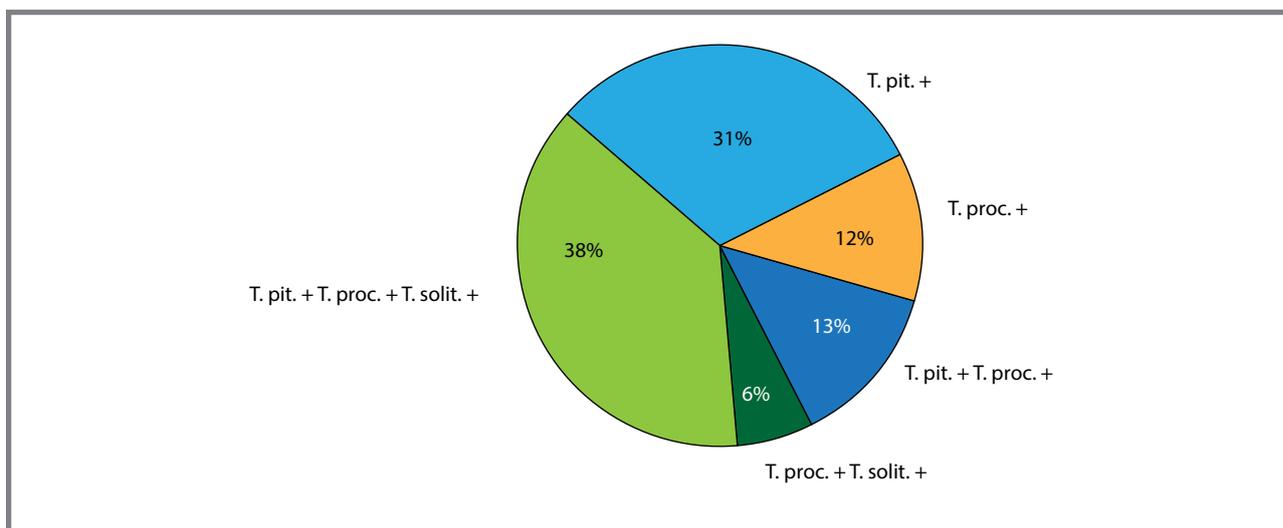
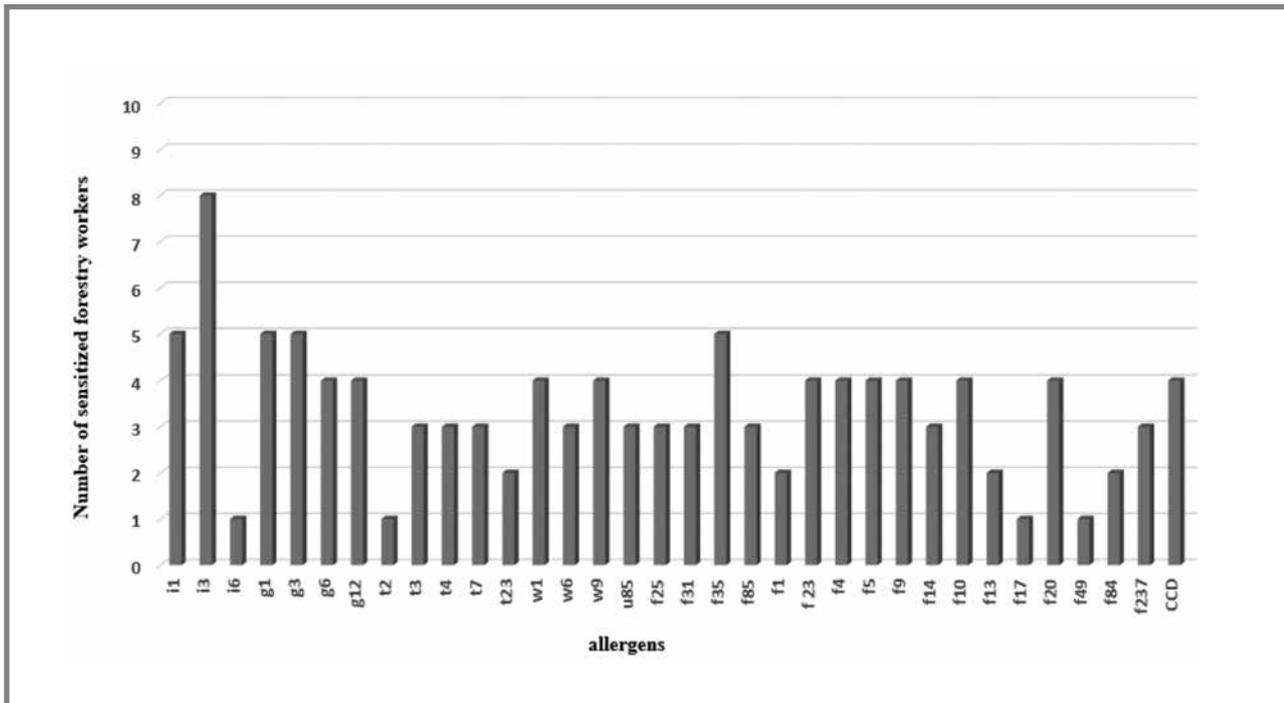
Figure 2. Distribution of the profile of sensitization to the different species of *Thaumetopoea* caterpillars, in study participants with positive allergy skin pricks testsРисунок 2. Распределение профиля сенсibilизации к различным видам гусениц *Thaumetopoea* у участников исследования с положительными аллергическими кожными пробами

Figure 3. Sensitization in forest workers with increased total IgE to 34 inhalative, insect and food allergens
Рисунок 3. Аллергические реакции у работающих в лесу с повышенным общим IgE на 34 различных аллергена (ингаляционных, насекомых и пищевых)



breathing was also observed in 4 (28%) of the participants with allergic symptoms in the present study.

In the literature there are several possible explanations for the pathogenetic mechanism of the inflammatory response developed after contact with the urticogenic hairs of the different *Thaumetopoea* caterpillars. Several studies have described that hairs contain a specific protein (taumetopoein) that has a direct effect on mast cells and leads to their degranulation and the release of histamine from their granules [9]. In addition to the direct histaminoliberation, the symptoms are also associated with the presence of IgE-mediated hypersensitivity. A contemporary study of a crude allergen extract from a pine processionary demonstrates that it contains a mixture of at least 70 proteins, including 7 allergenic molecules that penetrate the skin and mucous membranes after exposure to caterpillar hairs and are able to sensitize the organism [10].

The data obtained through the skin prick tests with the different *Thaumetopoea* allergens, developed especially for this study, demonstrate that hypersensitivity to different processionary species was present in 48% of the studied forestry workers.

These results are in line with data from a European study, which found that around half of the patients with allergic symptoms after contact with *Thaumetopoea pityocampa* showed a positive allergy reaction after skin testing with the relevant allergen [11].

Summarizing the obtained results, we can state that at least 19% percent of the studied forestry workers reported for symptoms following the contact with the different *Thaumetopoea* caterpillars,

which have immunological pathogenesis and involve an IgE-mediated mechanism. Therefore, the presence of the IgE-mediated allergy to caterpillar allergens should be assessed as early as possible in order to avoid a progressive increase in sensitization after continuous contact with the *Thaumetopoea* allergens.

As far not all sensitized individuals develop allergic symptoms after exposure to *Thaumetopoea* allergens, in a large percentage (56%) of the study participants we observe asymptomatic sensitization. Moreover, in the sera of 13 (39%) forestry workers increased levels of total IgE, were found and assessment of the allergen-specific IgE to a set of 34 inhalative, insect and food allergens, demonstrate the high prevalence of insect allergy, mostly to wasps and bee venom.

Conclusion

This study provided important information on the impact of the different *Thaumetopoea* species on the health of the people working daily in the forests and having frequent contact with processionary caterpillars. The initial assessment of the sensitization of the forestry workers in Bulgaria also outlined the key role of different environmental allergens in the occupational environment for the development of symptoms of IgE-mediated allergy and the need for more detailed epidemiologic and allergic and large study on the medico-social importance of the sensitization to *Thaumetopoea* species.

This study is supported by research grant DN01/17/ 22.12.2016, Bulgarian National Science Fund.

References

1. Haerberle M. Forestry Workers. In: John S., Johansen J., Rustemeyer T., Elsner P., Maibach H. (eds) *Kanerva's Occupational Dermatology*. 2018 Springer, Cham.
2. Copertaro A, Pucci S, Bracci M, Barbaresi M. Hymenoptera stings in forestry department agents: evaluation of risk. *Med Lav*. 2006; 97: 676–681.
3. Giannandrea F, Brandi G, Bemardini P. Hymenoptera sting arthropathy as an occupational injury: a case report. *G Ital Med Lav Ergon*. 2005; 27: 250–252.
4. Hossler EW. Caterpillars and moths: part I. Dermatologic manifestations of encounters with Lepidoptera. *J Am Acad Dermatol*. 2010; 62: 1–10.
5. Hossler EW. Caterpillars and moths: part II. Dermatologic manifestations of encounters with Lepidoptera. *J Am Acad Dermatol*. 2010; 62: 13–28.
6. Vega JM, Moneo I, Armentia A et al. Anaphylaxis to a pine caterpillar. *Allergy*. 1997; 52 (12): 1244–1245.
7. Fuentes Aparicio V, de Barrio Fernández M., Rubio Sotés M. et al. Non-occupational allergy caused by the pine processionary caterpillar (*Thaumetopoea pityocampa*). *Allergol et Immunopathol*. 2004; 32 (2): 69–75
8. Mirchev, P., Georgiev G., Matova M. Prerequisites for Expansion of Pine Processionary Moth *Thaumetopoea pityocampa* (Den. & Schiff.) in Bulgaria. *Journal of Balkan Ecology*. 2011; 14 (2): 117–130.
9. Vega J, Vega JM, Moneo I. et al. Occupational immunologic contact urticaria from pine processionary caterpillar (*Thaumetopoea pityocampa*): experience in 30 cases. *Contact Dermatitis*. 2004; 50: 60–64.
10. Bonamonte D, Foti C, Vestita M, Angelini G. Skin reactions to pine processionary caterpillar *Thaumetopoea pityocampa* Schiff. *The Scientific World Journal*. 2013; Article ID 867431, 1–6.
11. Vega JM, Moneo I, Ortiz JC. Prevalence of cutaneous reactions to the pine processionary moth (*Thaumetopoea pityocampa*) in an adult population. *Contact Dermatitis*. 2011; 64 (4): 220–228.

Об авторах

- **Яна Кандова** – лаборатория аллергии Национального центра инфекционных и паразитарных болезней Болгарии. labalerg@ncipd.org. <https://orcid.org/0000-0003-2765-7558>.
- **Грегор Николов** – д. м. н., профессор, руководитель лаборатории аллергии Национального центра инфекционных и паразитарных болезней, labalerg@ncipd.org. <https://orcid.org/0000-0003-2949-7834>.
- **Богдан Петрунов** – д. м. н., академик Болгарской академии наук, лаборатория аллергии Национального центра инфекционных и паразитарных болезней, labalerg@ncipd.org. <https://orcid.org/0000-0001-8435-6175>

Поступила: 09.12.2019. Принята к печати: 05.02.2020.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Yana Kandova** – allergy laboratory of the National Center for Infectious and Parasitic Diseases of Bulgaria. labalerg@ncipd.org. <https://orcid.org/0000-0003-2765-7558>.
- **Gregor Nikolov** – Dr. Sci. (Med.), professor, head of the allergy laboratory of the National Center for Infectious and Parasitic Diseases. labalerg@ncipd.org. <https://orcid.org/0000-0003-2949-7834>.
- **Bogdan Petrunov** – Dr. Sci. (Med.), academician of the Bulgarian Academy of Sciences, Allergy Laboratory of the National Center for Infectious and Parasitic Diseases. labalerg@ncipd.org. <https://orcid.org/0000-0001-8435-6175>

Received: 09.12.2019 Accepted: 05.02.2020.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

ИНФОРМАЦИЯ ЕРБ ВОЗ

Передовые методы профилактики инфекций и инфекционного контроля с особым вниманием к COVID-19: страны делятся опытом

Неэффективные методы профилактики инфекций и инфекционного контроля (ПИИК), применяемые в процессе ежедневного оказания медицинской помощи, ежегодно наносят вред миллионам пациентов во всем мире. Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи (ИСМП), входят в число наиболее распространенных осложнений после госпитализации; среди них также встречаются инфекции, устойчивые к противомикробным препаратам. Ни одна страна, территория или система здравоохранения не может похвастаться полным отсутствием ИСМП.

25–26 февраля 2020 г. в Копенгагене (Дания) координаторы по ПИИК и эксперты из 15 государств-членов Европейского региона ВОЗ приняли участие во втором двухдневном совещании, посвященном передовым подходам к внедрению основных компонентов программ ПИИК. Второй день мероприятия был посвящен теме ПИИК в контексте вспышки коронавирусной инфекции (COVID-19). Целью совещания было провести очередную оценку нынешнего уровня внедрения восьми основных компонентов ПИИК и представить накопленный странами и субрегионами опыт.

«COVID-19 – это проблема, с которой в настоящее время столкнулись все медицинские специалисты, – сказал Mitchell J Schwaber, директор Национального центра инфекционного контроля при Министерстве здравоохранения Израиля. – Очень важно делиться друг с другом идеями, мнениями, а также имеющимися опасениями и делать выводы из опыта других коллег».

Прибывшие на совещание специалисты приняли участие в семинаре, обсуждениях и имитационных учениях, призванных дать им более четкое представление о сложности и вызовах, связанных с COVID-19, и локализацией возможных вспышек, а также ознакомить их с имеющимися инструментами и ресурсами.

ЕРБ ВОЗ продолжает оказывать активную поддержку государствам-членам в проведении оценки состояния их программ ПИИК, чтобы определить шаги, которые необходимо предпринять для полномасштабного внедрения основных компонентов ПИИК на уровне стран, территорий и учреждений, оказывающих неотложную медицинскую помощь.

В настоящее время работа над преодолением вызовов в сфере ПИИК (не только в контексте COVID-19, но также в связи с любым инфекционным заболеванием, которое может передаваться от человека человеку) предполагает проведение дополнительной подготовки специалистов с тем, чтобы научить их выявлять лиц, подвергшихся риску инфицирования; повысить их осведомленность о надлежащих мерах, которые необходимо принимать в медицинских учреждениях в случае выявления пациентов, подвергшихся риску инфицирования; обучить их эффективным методам лечения таких пациентов при одновременном обеспечении безопасности окружающих.

«В настоящее время медицинские работники ждут, что специалисты по ПИИК предоставят им ответы на многочисленные злободневные вопросы, – сказал в заключение директор Schwaber. – Данное совещание дало нам возможность получить ответы на некоторые из этих вопросов, отработать возможные варианты дальнейшего развития событий и получить дополнительную информацию о стоящих перед нами проблемах и имеющихся ресурсах для борьбы с ними, которую мы надеемся использовать, вернувшись в наши страны».

Восемь основных компонентов ПИИК: программы ПИИК; руководства по ПИИК; обучение и подготовка; эпиднадзор; многомодальные стратегии; мониторинг и аудит практических методов ПИИК и обратная связь; рабочая нагрузка; кадровое обеспечение и средняя занятость койко-мест в отделениях неотложной медицинской помощи; рабочая среда, материалы и оборудование для ПИИК на уровне учреждений неотложной медицинской помощи.

Источник: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/news/news/2020/3/best-practices-for-infection-prevention-and-control,-with-a-spotlight-on-covid-19-countries-share-experiences>

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-1-77-82>

Оценка связи между уровнем гуморального иммунитета, особенностями вакцинального периода и демографическими характеристиками у лиц, впервые иммунизированных против натуральной оспы

О. С. Ермилова¹, З. И. Гинько², В. А. Белявская*¹¹ФБУН «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора, п. Кольцово, Новосибирской обл., Россия²ФГУЗ «МСЧ 163 ФМБА», п. Кольцово, Новосибирская обл., Россия

Резюме

Актуальность. После завершения вакцинации против натуральной оспы более 50% населения не имеют иммунитета к возбудителям рода *Orthopoxvirus*, что создает опасность массового заражения, если вирус натуральной оспы будет использован в качестве биооружия. **Цель.** Оценка связи между уровнем гуморального иммунитета, течением вакцинального периода и демографическими характеристиками у лиц, впервые вакцинированных против натуральной оспы. **Материалы и методы.** Оценивалось течение вакцинального периода у 82 человек. Титр защитных антител (АТ) в реакции нейтрализации на культуре клеток Vero по методу бляшек был определен у 27 человек. По уровню АТ были выделены группы со средним титром – 50%, высоким и низким титром – по 25% обследованных лиц. **Результаты.** Поствакцинальные реакции легкой степени тяжести наблюдались у 34% впервые вакцинированных лиц, средней тяжести – у 66%. У 83% обследованных вакцинация сопровождалась побочными реакциями. В группе со средней температурной реакцией были выявлены большие размеры корочки и гиперемии ($p < 0,01$), пустулы ($p < 0,05$) по сравнению с группой легкой реакцией. Наблюдается тенденция к формированию пустулы и гиперемии меньшего размера и меньшего периода отпадения корочки у мужчин по сравнению с женщинами. При средних показателях АТ характерны меньшие размеры местного воспаления (зоны уплотнения, гиперемии, пустулы), чем при высоких и низких значениях титров АТ. **Заключение.** При применении одной вакцины и единой схемы вакцинации в схожих демографических группах результатом может быть разный уровень поствакцинального иммунитета и разная степень тяжести вакцинального периода. Причины этого явления требуют дальнейшего изучения.

Ключевые слова: вирус осповакцины, осложнения вакцинации, нейтрализующие антитела, осповакцинация

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Ермилова О. С., Гинько З. И., Белявская В. А. Оценка связи между уровнем гуморального иммунитета, особенностями вакцинального периода и демографическими характеристиками у лиц, впервые иммунизированных против натуральной оспы. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2020; 19 (1): 77–82. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-1-77-82>.

Благодарность

Авторы выражают благодарность сотрудникам ГНЦ ВБ «Вектор» Бакулиной Л. Ф., Сороченко С. А., Дадаевой А. А., Сальник В. Г., Шишкиной Л. Н. за помощь в экспериментальной работе и обсуждении результатов.

Correlations between Humoral Immunity, Vaccination Period and Demographic Characteristics of First Immunized Smallpox Vaccine Recipients

OS Ermilova¹, ZI Ghinko², VA Belyavskaya**¹¹State Scientific Centre of Virology and Biotechnology «Vector» of Rospotrebnadzor, Koltsovo, Russian Federation²Medical and Sanitary Part № 163 of the Federal Medical and Biological Agency, Koltsovo, Russian Federation

Abstract

Relevance. After vaccination against smallpox is completed, more than 50% of the population are not immune to pathogens of the genus *Orthopoxvirus*, which creates the risk of mass infection if the smallpox virus is used as a biological weapon. **Aim.** To assess the correlations between humoral immunity, clinical signs during a vaccination period and, sex and age characteristics of vaccinia virus

* Для переписки: Белявская Валентина Александровна, д. б. н., профессор, ведущий научный сотрудник ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор», 630559, Новосибирская обл., п. Кольцово. +7 (383) 336-47-00, belyavskaya_va@vector.nsc.ru. ©Ермилова О. С. и др.

** For correspondence: Belyavskaya Valentina A., Dr. Sci. (Biol.), professor, leading researcher of State Scientific Centre of Virology and Biotechnology «Vector» of Rospotrebnadzor., Koltsovo, 630559 Russian Federation. +7 (383) 336-47-00, belyavskaya_va@vector.nsc.ru. ©Ermilova OS et al.

(VCV) recipients. **Materials and methods.** We studied a vaccination clinical data of 82 subjects first vaccinated with a smallpox vaccine. Vaccinia neutralizing antibody titers were determined for 27 subjects using plaque reduction neutralization tests. According to antibody titers they were divided into groups of mild (25%), moderate (50%), and heavy reaction (25%). **Results.** A total of 34% and 66% vaccine recipients experienced mild or moderate vaccination period, respectively. Among them 83% vaccine recipients experienced or local and systemic adverse events. Compared to mild group, moderate group had larger scab, hyperemia ($p < 0,01$) and pustules ($p < 0,05$). It was a tendency that men had smaller scabs, more rapid scab shedding and less intense hyperemia compared to women. In contrast to low and high neutralizing antibody titers, medium ones were associated with smaller local inflammation (induration zones, hyperemia, pustules). **Conclusion.** The same vaccine and vaccination schedule may produce different protective neutralizing antibody levels and different humoral immunity in similar demographic groups. The underlying reasons need further research.

Key words: vaccinia virus, vaccination adverse events, neutralizing antibody, smallpox vaccination

No conflict of interest to declare.

For citation: Ermilova OS, Ghinko ZI, Belyavskaya VA. Correlations between Humoral Immunity, Vaccination Period and Demographic Characteristics of First Immunized Smallpox Vaccine Recipients. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2020; 19 (1): 77–82 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-1-77-82>.

Acknowledgement

The authors are grateful to the staff of the State Scientific Centre of Virology and Biotechnology «Vector» LF Bakulina, SA Sorochenko, AA Dadaeva, VG Salnik, LN Shishkina for help in the experimental work and discussion of the results.

Введение

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) характеризует иммунизацию населения как один из самых действенных инструментов в установлении контроля над инфекционными заболеваниями. В результате массовой вакцинации населения вирусом осповакцины (ВОВ) была ликвидирована заболеваемость натуральной оспой в глобальном масштабе [1]. Иммунизация ВОВ доказала свою эффективность благодаря формированию долгосрочного иммунитета, который поддерживается 50 и более лет после разовой иммунизации в отсутствии повторных контактов с антигеном [2]. Современные исследования применяют ВОВ в качестве вектора для разработки новых кандидатных вакцин против инфекционных заболеваний, а так же в иммуно- и онколитической терапии [3–5]. В настоящее время в связи с завершением вакцинации против натуральной оспы более 50% населения не имеют иммунитета к возбудителям рода *Orthopoxvirus*, что создает опасность массового заражения в случае применения вируса натуральной оспы (ВНО) в качестве агента биотерроризма, заражения населения близкородственными ортопоксвирусами [6] или при высвобождении вируса из мерзлотных грунтов. В ряде стран формируются группы первого реагирования среди военнослужащих и медицинских работников для ликвидации последствий возможного массового инфицирования ВНО [7,8].

Необходимо иметь в виду, что вакцинация ВОВ может сопровождаться серьезными побочными эффектами, в качестве причин их возникновения рассматривается дисбаланс взаимодействия цитокинов [9]. Выраженность поствакцинального иммунитета и длительность циркуляции антител после вакцинации в значительной степени обусловлена

генетическими особенностями индивида [8,10]. Современные знания о механизме развития иммунитета и возможности его прогнозирования позволяют использовать дифференцированный подход к проведению профилактических вакцинаций (индивидуализация вакцинаций) [11]. Ранее нами была проведено изучение поствакцинального ответа на оспенную вакцину и его взаимосвязь с выраженностью проявления вакцинальных элементов у привитых и ревакцинированных [12].

Цель настоящей работы – выявление взаимосвязи между уровнем гуморального иммунитета, выраженностью вакцинальных реакций и демографическими характеристиками в группах лиц, вакцинированных ВОВ.

Материалы и методы

Работа выполнена в соответствии с протоколом исследований, утвержденным Этическим комитетом ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор». Данные о течении вакцинального процесса у лиц, привитых против натуральной оспы, были предоставлены МСЧ № 163 ФМБА России. Исследованная группа состояла из 82 человек, из них 63 мужчины и 19 женщин. Возраст вакцинированных варьировал от 20 до 34 лет.

Вакцинацию проводили в соответствии с методическими указаниями двухэтапным способом: сначала подкожно инактивированной оспенной вакциной «ОспаВир» (производства ФГУП «НПО Микроген»), через 7 дней вводили вакцину оспенную живую сухую (производства ФГУП «НПО Микроген») методом множественного накалывания с применением бифуркационной иглы. Осмотр привитых лиц проводился каждые 3–5 дней до отпадения корочки. Поствакцинальный период оценивался по уровню гипертермии, которая

Таблица 1. Показатели вакцинального периода среди вакцинированных лиц в группах с различными степенями реакции на вакцинацию

Table 1. The vaccination feature rates of various vaccination response grades among primary vaccinated subjects

Показатель Features	Группы Groups	Общая группа All subjects M ± SD, (n = 82)	Группа с легкой степенью поствакцинальных реакций Group of mild reaction M ± SD, (n = 27)	Группа со средней степенью поствакцинальных реакций Group of moderate reaction M ± SD, (n = 55)
Диаметр пустулы (см) Diameter of pustule (sm)		0,96 ± 0,28	0,89 ± 0,26 *	1,00 ± 0,28 *
Диаметр корочки (см) Diameter of scab (sm)		0,98 ± 0,22	0,88 ± 0,17 **	1,02 ± 0,21 **
День отпадения корочки (сутки) Scab detachment day (days)		20,32 ± 8,20	18,37 ± 5,18	21,22 ± 9,04
Зона гиперемии (см) Diameter of erythema (sm)		4,73 ± 3,38	3,05 ± 2,47 **	5,4 ± 3,44 **
Зона уплотнения (см) Diameter of induration (sm)		2,27 ± 1,20	1,91 ± 1,33	2,41 ± 1,14

Примечание: M – среднее значение показателя; SD – стандартное отклонение от среднего; n – количество вакцинированных лиц, у которых проводилось измерение данной характеристики; * отличия между группами со статистической достоверностью $p < 0,05$; ** отличия между группами со статистической достоверностью $p < 0,01$.

Note. M – feature mean; SD – standard deviation; n – number of subjects; *statistically significance at p -value < 0.05 ; ** – statistically significance at p -value < 0.01 .

классифицировалась по степеням тяжести: легкая (температура тела до 38,0 °C), средняя (температура тела от 38,1 до 39,0 °C), тяжелая (температура тела более 39,0 °C). Учитывались характеристики кожной реакции: размеры гиперемии и уплотнения (инфильтрата) и характер вакцинальных элементов (папула, везикула, пустула и корочка). Вакцинацию считали успешной при развитии пустулы.

Нейтрализующую активность антител определяли путем титрования сывороток крови по методу бляшек в культуре клеток Vero в 24-луночных планшетах с 2-кратным последовательным разведением. В работе использовали вирус осповакцины (штамм ЛИВП), полученный из Государственной коллекции возбудителей вирусных инфекций и риккетсиозов ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» (п. Кольцово, Новосибирская обл.), в дозе 30–50 бляшкообразующих единиц (БОЕ/лунку). За величину бляшко-нейтрализующего титра (БНТ) антител принимали обратное разведение сыворотки, при котором отмечается подавление образования (нейтрализация) более 50% БОЕ по сравнению с контролем. Среднегеометрические БНТ антител рассчитывали по методу Спирмена-Кербера с применением логарифмов обратных разведений сыворотки по основанию 2 (\log_2), выражали в двоичных логарифмах числа разведений сыворотки (\log_2 разведений). Величины показателей в группах представлены в виде $M \pm SD$, где M – среднее значение, SD – стандартное отклонение от среднего при 95% уровне надежности, сравнение показателей проводилось с применением t-критерия Стьюдента с доверительной вероятностью 95% ($p < 0,05$) [13]. Для оценки силы ассоциаций клинического фенотипа с уровнем нейтрализующих АТ

рассчитывали отношение шансов (OR) по стандартной формуле $OR = a/bxd/$, где a и b- количество лиц имеющих и не имеющих вариантный фенотип. OR указан с 95% доверительным интервалом. Обсуждаются результаты с достоверностью различий при $p < 0,05$ и с тенденцией различий при $0,05 < p < 0,1$. Статистическую обработку данных проводили с помощью программ Statistica 7.

Результаты и обсуждение

Оценку вакцинального периода по характеристикам поствакцинальных реакций проводили у 82 впервые вакцинированных лиц. Средний возраст обследованных составил $27,7 \pm 4,2$ года, соотношение мужчин и женщин (М:Ж) – 3,3:1. В исследованной группе вакцинальный период легкой степени тяжести наблюдался у 28 человек (М:Ж – 2,9:1, средний возраст – $28,22 \pm 3,61$ лет), средней тяжести – у 54 человек (М:Ж – 3,6:1, средний возраст – $27,38 \pm 4,18$). Вакцинация сопровождалась развитием подмышечного лимфаденита у 68 человек (83%), на недомогание жаловались 23 человека (28%), боль в месте вакцинации или в подмышечной области беспокоила 13 человек (15,6%), головная боль – 5 человек (6,1%), зуд и шелушение вокруг корочки наблюдались у 8 (9,8%) и 9 человек (11%), соответственно. Было проведено сравнение показателей вакцинального периода между группами с различными степенями реакции на вакцинацию. Результаты представлены в таблице 1.

Группа с легкой степенью поствакцинальных реакций на 74% представлена мужчинами, со средней степенью тяжести на 78%. Возрастной состав между группами статистически не различался.

Таблица 2. Показатели вакцинального периода среди вакцинированных лиц в группах с разными уровнями нейтрализующих АТ

Table 2. The vaccination feature rates of groups with various levels of neutralizing antibody titers

Показатель Features	Группы Groups	Общая группа, All subjects (n = 27), M ± SD	Группа 1 Group 1 (n = 7), M ± SD	Группа 2 Group 2 (n = 13), M ± SD	Группа 3 Groups 3 (n = 7), M ± SD
Титр АТ, Antibody titers log ₂ БНТ, M ± SD		5,21 ± 1,01	3,87 ± 0,51	5,18 ± 0,30	6,42 ± 0,65
Диаметр корочки (см) Diameter of scab (sm)		1,0 ± 0,2	0,9 ± 0,3	1,0 ± 0,1	1,0 ± 0,2
Диаметр пустулы (см) Diameter of pustule (sm)		0,9 ± 0,4	1,0 ± 0,8*	0,7 ± 0,3*,**	1,2 ± 0,4**
Зона уплотнения (см) Diameter of induration (sm)		2,5 ± 1,2 (n = 15)	3,2 ± 0,3 (n = 3)	2,0 ± 1,0 (n = 5)	2,5 ± 1,4 (n = 7)
Зона гиперемии (см) Diameter of erythema (sm)		5,1 ± 3,9	5,3 ± 3,1	3,9 ± 3,4	6,1 ± 5,1
День отпадения корочки (сутки) Scab detachment day (days)		20,3 ± 3,3	17,6 ± 3,2*	21,3 ± 2,6*	20,9 ± 3,5
Лимфаденит Lymphadenopathy (%)		66,7	71,4	61,5	71,4
Время после вакцинации (лет) Time after vaccination (years)		1,44 ± 0,58	1,71 ± 0,49	1,38 ± 0,65	1,29 ± 0,49

Примечание: M – среднее значение показателя; SD – стандартное отклонение от среднего; n – количество вакцинированных лиц, у которых проводилось измерение показателя; *отличия между группами 1 и 2 со статистической достоверностью p < 0,05; **отличия между группами 2 и 3 со статистической достоверностью p < 0,05.

Note. M – feature mean; SD – standard deviation; n – number of subjects; *statistically significance between groups 1 and 2 at p-value < 0.05; **statistically significance between groups 2 and 3 at p-value < 0.05..

В группе со средней степенью реакции наблюдаются статистически значимые большие размеры корочки и гиперемии (p < 0,01), пустулы (p < 0,05), по сравнению с группой с легкой степенью поствакцинальной реакции. Значимых отличий по размерам уплотнения, времени отпадения корочки и наличию подмышечного лимфаденита не выявлено.

Сравнение клинических характеристик вакцинального периода между мужчинами и женщинами выявило, что у мужчин по сравнению с женщинами на уровне тенденций отмечается меньший размер пустулы (0,9 ± 0,2 см и 1,1 ± 0,4 см, p = 0,06), гиперемии (4,4 ± 3,0 см и 6,1 ± 4,3 см, p = 0,07), корочке период отпадения корочки (19,3 ± 4,9 см и 24,3 ± 15,1 см, p = 0,1), не выявлены различия в размерах уплотнений и корочки.

Была сформирована из лиц, участвовавших в исследовании, группа мужчин 21–35 лет, в количестве 27 человек. Для этой возрастной группы характерно максимальное развитие функциональных возможностей организма, включая иммунную систему. У них был определен титр нейтрализующих антител сывороток крови: в группе с легкой степенью вакцинального периода титр составил 5,13 ± 0,87 log₂ БНТ (n = 9), в группе со средней тяжестью – 5,25 ± 1,22 log₂ БНТ (n = 18). Средний показатель титра нейтрализующих антител сывороток крови составил в группе 5,21 ± 1,01 log₂ БНТ, с целью обнаружения корреляции между уровнем гуморального иммунитета и выраженностью

клинических проявлений мы ранжировали группу по показателям титров и разделили ее на квартили. Первый квартиль представляет группу 1 с относительно низким титром АТ (7 чел) – 3,87 ± 0,51 log₂ БНТ. Второй и третий квартили составили группу 2 со средними показателями титров АТ (13 человек) – 5,18 ± 0,30 log₂ БНТ. Четвертый квартиль представляет группу 3 с высокими показателями титров АТ (7 человек) – 6,42 ± 0,65 log₂ БНТ. В каждой группе были изучены клинические показатели вакцинального периода. Результаты представлены в таблице 2.

Диаметр пустулы наименьший в группе 2 по сравнению с группами 1 и 3 (p = 0,02). Время отпадения корочки наименьшее в группе 1 по сравнению с группой 2 (p = 0,03) и группой 3 (p < 0,06). Выявлена прямая положительная корреляция между титром АТ и диаметром корочки. В группе 2 отмечены меньший размер местного воспаления (зоны уплотнения, гиперемии, диаметр пустулы), в отличие от групп 1 и 3. Шансы у мужчин с высокими и средними размерами пустулы оказаться в крайних группах по титру достаточно высоки, по сравнению с мужчинами из группы с низкими показателями пустулы (OR 13,00; 95% ДИ 0,85–42,70; p = 0,078). В тоже время, мужчины из группы с меньшими размерами гиперемии чаще оказываются в средней по титру группе (OR 5,6; 95% ДИ 0,85–42,70; p = 0,65).

Эффективность и безопасность вакцинации является одной из ключевых задач современной медицины. Среди факторов, влияющих на эти показатели,

наряду с качеством вакцин рассматриваются возраст, пол. Особая роль отводится генетическим различиям индивидов. В представленной работе мы впервые рассмотрели взаимосвязь между клиническими проявлениями поствакцинальных реакций, поло-возрастными характеристиками, уровнями защитных антител, сформировавшимися после первичной вакцинации ВОВ у представителей российской популяции.

При первичной вакцинации с применением ВОВ у 2/3 вакцинируемых лиц наблюдается поствакцинальные реакции средней степени тяжести, более 80% предъявляют жалобы на ухудшение самочувствия и местные реакции организма. При изучении клинических показателей была выявлена прямая зависимость между размерами гиперемии, корочки, пустулы и степенью выраженности температурной реакции. На уровне тенденций отмечается, что у мужчин по сравнению с женщинами меньше размеры пустулы и гиперемии, быстрее отпадает корочка.

Был проведен анализ группы молодых мужчин в возрасте 21–35 лет. У 81,5% обследованных лиц уровень нейтрализующих АТ превышает уровень 1:20, который исторически считается достаточным для защиты против вируса [14]. Полученные результаты согласуются с данным зарубежной литературы: S.A.J. Leendertz с соавт. (2017), при изучении популяции Западной и Центральной Африки выявил среди вакцинированной части населения 80% серопозитивных лиц в Кот-д'Ивуар ($n = 737$) и 96% в Демократической Республике Конго ($n = 267$) [15]. В исследовании методом ИФА сывороток крови от первично вакцинированных лиц американской популяции в 99,7% сывороток титры были выше 1:20 и у 98,2% – выше 1:32 [8].

Предполагая, что средние показатели титров АТ обеспечиваются сбалансированным иммунным Th1/Th2 ответом, мы выделили группы с относительно низкими, средними и высоким уровнями АТ. В группе со средними уровнями АТ размеры пустулы были наименьшими по сравнению с группами с относительно низкими и высокими уровнями АТ. Между титрами АТ и диаметром корочки наблюдалась прямая положительная корреляция. Размер других элементов не коррелировали с уровнем АТ.

Данные литературы свидетельствуют, что существуют различия между мужчинами и женщинами по врожденной, гуморальной и клеточно-опосредованной реакции на вирусные вакцины за счет наличия рецепторов гормонов на иммунных клетках, что влияет на высвобождение цитокинов, определяющих пролиферацию, дифференцировку и созревание различных типов иммунных клеток [16,17]. В статье RB с соавт. (2009) при обследовании лиц ($n = 1076$), первично вакцинированных ВОВ,

был выявлен более высокий уровень АТ у женщин по сравнению с мужчинами ($p < 0,0001$) [8]. Среди жителей Западной и Центральной Африки исследователи отмечают, что уровень АТ у женщин был несколько выше, чем у мужчин, различия не были значимыми [15]. В то же время, JD Troy с соавт. (2015), изучая иммунный ответ на вакцину IMVAMUNE ($n = 275$), показал более высокие значения титров АТ у мужчин по сравнению с женщинами [17].

Таким образом, мы рассмотрели различные характеристики поствакцинальных реакций у мужчин и женщин и уровень нейтрализующей активности сывороток крови у мужчин возрастной группы 18–35 лет, у лиц, первично вакцинированных ВОВ. В нашем исследовании были выявлены статистически значимые отличия между группами с легкой и средней степенью реакции на вакцину по показателям размеров гиперемии, пустулы и корочки. Наблюдалась прямая корреляция между этими показателями и степенью тяжести поствакцинальных реакций. В изученной нами группе на уровне тенденций были обнаружены различия в размерах пустулы, гиперемии и времени отпадения корочки у мужчин и женщин. У лиц с относительно высокими и относительно низкими титрами АТ размеры пустулы больше, чем у лиц со средними показателями титров АТ. Выявлена прямая корреляция между диаметром корочки и титром АТ. Среди лиц с разной степенью тяжести поствакцинальных реакций и различными уровнями защитных АТ не было выявлено достоверных отличий по полу, возрасту и времени, прошедшему после вакцинации. По отношению шансов установлена корреляция между наименьшими размерами пустулы и гиперемии и средними показателями титров АТ, большие размеры пустулы наблюдаются в группах лиц с высокими или низкими титрами АТ.

Таким образом, при соблюдении единой схемы вакцинации и схожие демографические характеристики привитых отмечается довольно широкая вариативность поствакцинальных реакций и титров АТ. Данные различия могут быть обусловлены индивидуальными особенностями функционирования иммунной системы, в том числе наличием определенных аллелей генов HLA, генов цитокинов и неспецифического противовирусного звена [10,16]. Выявление генетических маркеров эффективной вакцинации и риска осложнений позволит оптимизировать схемы вакцинации, прогнозировать ее исход, формировать групп риска по осложнениям, что открывает возможности для создания новых и усовершенствования существующих вакцин против натуральной оспы и других инфекционных заболеваний.

Литература

1. WHO/HSE/GAR/BDP/2010.3 [Internet]. Научный обзор исследований вируса натуральной оспы, 1999–2010 гг. Доступно на: http://www.who.int/csr/resources/publications/WHO_HSE_GAR_BDP_2010_3/ru.
2. Taub D.D., Ershler W.B., Janowski M., et al. Immunity from smallpox vaccine persists for decades: a longitudinal study. // *Am J Med.* 2008. Vol. 121, N12. P. 1058–1064.

Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

3. Verardi P.H., Titong A., Hagen C.J. A vaccinia virus renaissance: new vaccine and immunotherapeutic uses after smallpox eradication. // *Hum Vaccin Immunother.* 2012. Vol. 8, N7. P. 961–970.
4. Volz A., Sutter G. Modified Vaccinia Virus Ankara: History, Value in Basic Research, and Current Perspectives for Vaccine Development. // *Adv Virus Res.* 2017. Vol. 97. P. 187–243.
5. Maksyutov R.A., Yakubitskiy S.N., Kolosova I.V., et al. Comparing New-Generation Candidate Vaccines against Human Orthopoxvirus Infections // *Acta Naturae.* 2017. Vol. 9, N2. P. 88–93.
6. Springer Y.P., Hsu C.H., Werle Z.R. et al. Orthopoxvirus Infection in an Alaska Resident. // *Clin Infect Dis.* 2017. Vol. 64, N 12. P. 1737–1741.
7. Orr N., Forman M., Marcus H., et al. Clinical and immune responses after revaccination of Israeli adults with the Lister strain of vaccinia virus. // *The Journal of Infectious Diseases.* 2004. Vol. 190. P.1295–1302.
8. Kennedy R.B., Poland G.A., Ovsyannikova I.G., et al. Impaired innate, humoral, and cellular immunity despite a take in smallpox vaccine recipients. // *Vaccine.* 2016. Vol. 34, N 28. P. 3283–3290.
9. Reif D.M., Motsinger-Reif A.A., McKinney B.A., et al. Integrated Analysis of Genetic and Proteomic Data Identifies Biomarkers Associated with Adverse Events Following Smallpox Vaccination. // *Genes Immun.* 2009. Vol. 10, N2. P. 112–119.
10. Yudin N.S., Igoshin A.V., Lutova S.L., et al. Association between polymorphisms in genes encoding 2'-5'-oligoadenylate synthetases and the humoral immune response upon vaccination against tick-borne encephalitis. // *Vavilov Journal of Genetics and Breeding.* 2018. Vol. 22, N4. P. 445–451.
11. Меунищын Н. В. Вакцинология. М. 2004; С. 448.
12. Ермилова О. С., Гинько З. И., Белявская В. А. и др. Анализ особенностей течения вакцинального процесса у лиц, привитых оспенной живой вакциной, при первичной и повторных вакцинациях // *Проблемы особо опасных инфекций.* 2015. № 1. С. 75–78.
13. Закс Л. Статистическое оценивание. М.: Статистика; 1976.
14. Маренникова С. С., Щелкунов С. Н. Патогенные для человека ортопоксвирусы. М.: Товарищество научных изданий КМК; 1998.
15. Leendertz S.A.J., Stern D., Theophil D., et al. A Cross-Sectional Serosurvey of Anti-Orthopoxvirus Antibodies in Central and Western Africa. // *Viruses.* 2017. Vol. 9, N 10. P. 278.
16. Bhatia A., Sekhon H.K., Kaur G. Sex hormones and immune dimorphism. // *Scientific World Journal.* 2014. Vol. 17. P. 159150.
17. Troy J.D., Hill H.R., Ewell M.G., et al. Sex difference in immune response to vaccination: a participant-level meta-analysis of randomized trials of IMVAMUNE smallpox vaccine. // *Vaccine.* 2015. Vol. 33, N 41. P. 5425–5431.

References

1. WHO/HSE/GAR/BDP/2010.3 [Internet]. Scientific review of variola virus research, 1999–2010. Available at: http://www.who.int/csr/resources/publications/WHO_HSE_GAR_BDP_2010_3/ru/.
2. Taub DD, Ershler WB, Janowski M et al. Immunity from smallpox vaccine persists for decades: a longitudinal study. *Am J Med.* 2008; 121 (12):1058–64. doi: 10.1016/j.amjmed.2008.08.019.
3. Verardi PH, Titong A, Hagen CJ. A vaccinia virus renaissance: new vaccine and immunotherapeutic uses after smallpox eradication. *Hum Vaccin Immunother.* 2012; 8 (7): 961–70. doi: 10.4161/hv.21080.
4. Volz A, Sutter G. Modified Vaccinia Virus Ankara: History, Value in Basic Research, and Current Perspectives for Vaccine Development. *Adv Virus Res.* 2017; 97: 187–243. doi: 10.1016/bs.aivir.2016.07.001.
5. Maksyutov RA, Yakubitskiy SN, Kolosova IV, et al. Comparing New-Generation Candidate Vaccines against Human Orthopoxvirus Infections. *Acta Naturae.* 2017; 9 (2): 88–93.
6. Springer YP, Hsu CH, Werle ZR, et al. Orthopoxvirus Infection in an Alaska Resident. *Clin Infect Dis.* 2017; 64 (12): 1737–1741. doi: 10.1093/cid/cix219.
7. Orr N, Forman M, Marcus H, et al. Clinical and immune responses after revaccination of Israeli adults with the Lister strain of vaccinia virus. *The Journal of Infectious Diseases.* 2004; 190: 1295–302.
8. Kennedy RB, Poland GA, Ovsyannikova IG, et al. Impaired innate, humoral, and cellular immunity despite a take in smallpox vaccine recipients. *Vaccine.* 2016; 34 (28): 3283–90.
9. Reif DM, Motsinger-Reif AA, McKinney B.A et al. integrated analysis of genetic and proteomic data identifies biomarkers associated with adverse events following smallpox vaccination. *genes immun.* 2009;10(2):112–9.
10. Yudin NS, Igoshin AV, Lutova S.L et al. Association between polymorphisms in genes encoding 2'-5'-oligoadenylate synthetases and the humoral immune response upon vaccination against tick-borne encephalitis. *Vavilov Journal of Genetics and Breeding.* 2018; 22 (4): 445–451 (In Russ).
11. Medunitsyn NV. *Vaccinology.* Moscow; 2004 (In Russ).
12. Ermilova OS, Gin'ko ZI, Belyavskaya VA, et al. Analysis of Vaccinal Process Peculiarities in Persons Immunized with Smallpox Live Vaccine in Case of Primary Vaccination and Revaccination. *Problems of Particularly Dangerous Infections.* 2015; (1): 75–78 (In Russ).
13. Zachs L. *Statistical Evaluation.* Moscow: Statistica; 1976 (In Russ).
14. Marennikova SS., Shchelkunov SN. *Orthopoxviruses pathogenic to humans.* Moscow: KMK Scientific Press Ltd. 1998 (In Russ).
15. Leendertz SAJ, Stern D, Theophil D et al. A cross-sectional serosurvey of anti-orthopoxvirus antibodies in Central and Western Africa. *Viruses.* 2017; 29; 9 (10). pii: E278. doi: 10.3390/v9100278.
16. Bhatia A, Sekhon HK, Kaur G. Sex hormones and immune dimorphism. *Scientific World Journal.* 2014; 159150. doi: 10.1155/2014/159150.
17. Troy JD, Hill HR, Ewell MG et al. Sex difference in immune response to vaccination: a participant-level meta-analysis of randomized trials of IMVAMUNE smallpox vaccine. *Vaccine.* 2015, 33 (41): 5425–31. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.08.032.

Об авторах

- **Ольга Сергеевна Ермилова** – старший лаборант-исследователь ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор». +7 (383) 336-47-00, proffmed@bk.ru.
- **Зоя Ивановна Гинько** – врач-инфекционист высшей категории МСЧ № 163. +7 (383) 336-72-01, msch163@fmbamail.ru.
- **Валентина Александровна Белявская** – д. б. н., профессор, ведущий научный сотрудник ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор», 630559, Новосибирская обл., п. Кольцово. +7 (383) 336-47-00, belyavskaya_va@vector.nsc.ru.

Поступила: 03.09.2019. Принята к печати: 24.01.2020.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Ermilova Olga S.** – senior laboratory assistant State Scientific Centre of Virology and Biotechnology «Vector». +7 (383) 336-47-00, proffmed@bk.ru.
- **Zoya Ivanovna Gin'ko** – doctor of infectious diseases of Medical and Sanitary. +7 (383) 336-72-01, msch163@fmbamail.ru.
- **Valentina A Belyavskaya** – Dr. Sci. (Biol.), professor, leading researcher of State Scientific Centre of Virology and Biotechnology «Vector», Koltsovo, 630559 Russian Federation./+7 (383) 336-47-00, belyavskaya_va@vector.nsc.ru.

Received: 03.09.2019. Accepted: 24.01.2020.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

of the case with further stratification of data on the newborn's body weight at birth. In order to reduce the incidence of this pathology, it is necessary to develop programs aimed at identifying and eliminating factors that increase the risk of maternal and fetal IAI.

Key words: epidemiological surveillance, newborns, intra-amniotic infection, standard case definition, incidence, risk factors
No conflict of interest to declare.

For citation: Zlokazov MD, Lyubimova AV, Ivanova LA et al. Determination of Approaches to the Epidemiological Surveillance of Intraamniotic Infection of the Fetus. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2020; 18 (1): 83–89 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-1-83-89>.

Введение

Инфекции, специфичные для перинатального периода – это инфекции, возникающие с 22 пол-ной недели (154-го дня) внутриутробной жизни плода (в это время в норме масса тела составляет 500 г.) по 7-й день включительно (168 часов) внеутробной жизни новорожденного. Согласно международной классификации болезней 10 пере-смотрa, инфекционные болезни, специфичные для перинатального периода (P35 – P39) включают 29 диагнозов. Согласно государственному докла-ду «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году» [1] за последние 10 лет соотноше-ние внутрибольничных ГСИ новорождённых к вну-триутробным инфекциям (ВУИ) новорождённых в Российской Федерации увеличилось более чем в 2 раза и составило в 2008 г. 1 : 4,2, а в 2018 г. – 1 : 9,1. В данном документе отмечается, что «В последние годы все большее значение приобретают внутриутробные инфекции новорождённых, число которых многократно превышает количество гнойно-септической инфекции новорождённых, что может свидетельствовать о гипердиагностике внутриутробных инфекций вследствие отсутствия утвержденных критериев постановки диагноза вну-триутробной инфекции».

Также в связи с переходом России на новые критерии рождаемости, рекомендованные ВОЗ [2], удельный вес детей, родившихся с низкой и экс-тремально низкой массой тела в 2011 г. составил 0,6%, тогда как в 2017 г. этот показатель увеличил-ся до 1,03% за счет детей с массой тела при рож-дении 500–749 грамм (0,11%) и 750–999 грамм (0,26%). В 2017 г. заболеваемость инфекционны-ми болезнями, специфичными для перинатального периода, детей, родившихся с массой тела более 1000 грамм, составила 14,8 на 1000 родившихся живыми, с массой тела 500–999 грамм в 18,5 раз выше – 272,4 на 1000 родившихся живыми, то есть более чем у каждого четвертого. Таким образом, проблема данных инфекций является чрезвычайно актуальной.

Согласно проведенным ранее исследовани-ям [3], в Санкт-Петербурге с 2011 г. по 2018 г. сре-ди группы диагнозов P39 «Другие инфекционные болезни, специфичные для перинатального пери-ода» диагноз P39.2 «Внутриамниотическая инфек-ция, не классифицированная в других рубриках»

встречался наиболее часто, и составлял около 60% от общего количества инфекций перинатального периода. Из-за отсутствия единых подходов к диа-гностике инфекций перинатального периода, ча-стота выявления внутриамниотической инфекции (ВАИ) плода значительно варьировала в различ-ных акушерских стационарах, что создает трудно-сти в проведении эпидемиологического надзора за данной инфекцией.

Цель исследования – выявление частоты и факторов риска внутриамниотической инфекции плода, не классифицированной в других рубриках (код МКБ-10 P39.2).

Материалы и методы

Сбор данных проводился на базе СПб ГБУЗ «Родильный дом № 10» с 01.01.2017 г. по 31.12.2018 г. (11239 детей, родившихся жи-выми). Гистологическое исследование последов проводили на базе СПб ГБУЗ «Городское патолого-анатомическое бюро».

Для формулирования и оценки определения слу-чая диагноза P39.2 «Внутриамниотическая инфекция плода, не классифицированная в других рубриках» (ВАИ) в исследование были включены 240 новорож-денных детей, которым в родильном доме ($n = 129$) или в детской больнице ($n = 111$) после перевода был поставлен диагноз из рубрик МКБ-10 P23, P36-P39 врачами-неонатологами (табл. 1).

Были собраны анамнестические данные мате-ри, клинические и лабораторные данные в течение первых 7 суток жизни, данные о лечебных пособиях и медикаментозном лечении.

Для единого подхода при выявлении ВАИ пло-да нами были сформулированы определения случая, в котором были учтены факторы риска инфицирования плода от матери, лабораторные признаки системного воспалительного ответа у новорожденного ребёнка, результаты гистологи-ческого исследования плаценты. Факторы риска матери включали факторы риска раннего неона-тального сепсиса: клинический хориоамнионит; безводный период более 12 часов; воды с ме-конием; тахикардия у матери более 100 уд./мин [4,5]. К лабораторным признакам системного воспалительного ответа были отнесены: лейко-цитоз более $30 \times 10^9/\text{л}$ в первые 2 суток (48 ча-сов), лейкоцитоз более $20 \times 10^9/\text{л}$ на 3–7-е сутки жизни или нарастание лейкоцитоза в динамике;

Таблица 1. Структура диагнозов новорожденных детей, включенных в исследование
Table 1. Structure of diagnosis of newborns included in the study

Диагноз Diagnosis	Абс.ч. Abs. numbers	%
P39.2 Внутриамниотическая инфекция плода, не классифицированная в других рубриках Intra-amniotic infection of the fetus, not elsewhere classified	167	69,6 ± 5,7
P39.9 Инфекция, специфичная для перинатального периода, неуточненная Unspecified perinatal infection	60	25,0 ± 5,3
P23.9 Врожденная пневмония неуточненная Unspecified congenital pneumonia	8	3,3 ± 2
P36.9 Бактериальный сепсис новорожденного неуточненный Unspecified bacterial sepsis of newborn	5	2,1 ± 1,5
Всего Total	240	100,0

лейкопения менее 5×10^9 /л, соотношение незрелых клеток – миелоцитов, метамиелоцитов, палочкоядерных нейтрофилов к общему количеству нейтрофилов (миелоциты, метамиелоциты, палочкоядерные и сегментоядерные нейтрофилы) более 0,2; индекс ядерного сдвига – отношение миелоцитов, метамиелоцитов и палочкоядерных нейтрофилов к сегментоядерным нейтрофилам первые 2 суток (48 часов) более 0,4, а далее более 0,3 [5,6].

Была определена инцидентность подтвержденных случаев внутриамниотической инфекции на 100 родившихся живыми в стратах детей, сгруппированных по массе тела при рождении (500–749 г, 750–999 г, 1000–1499 г, 1500–2499 г и более 2500 г).

Был проведен анализ влияния факторов риска инфицирования плода у матери на развитие ВАИ плода, выявленной при использовании разработанного стандартного определения случая.

Факторы риска оценивались в исследовании «случай-контроль» с оценкой показателя отношения шансов (OR) с доверительными интервалами 95%. Величину уровня значимости «р» при проверке статистических гипотез принимали равной 0,05.

Результаты и их обсуждение

У большинства детей с инфекциями перинатального периода был поставлен клинический диагноз P39.2 «Внутриамниотическая инфекция плода, не классифицированная в других рубриках».

Внутриамниотическая инфекция определяется как инфекция в результате воспаления в любом сочетании: околоплодные воды, плацента, плод, околоплодные оболочки и децидуа [7]. Следовательно, диагноз «Внутриамниотическая инфекция плода» может быть подтвержден только при наличии внутриамниотической инфекции матери. ВАИ матери может иметь такие клинические проявления как хориоамнионит, а также выявляться при гистологическом исследовании плаценты. В исследованиях показано, что субклинический острый

хориоамнионит развивается у 5,1% женщин при срочных родах и у 30% – при преждевременных. При этом его частота увеличивается со снижением срока гестации, достигая 95% при сроке гестации 21–24 недели [8].

Нами было сформулировано следующее определение случая внутриамниотической инфекции плода:

- наличие признаков ВАИ при гистологическом исследовании плаценты;
- наличие системного воспалительного ответа у новорожденного ребенка.

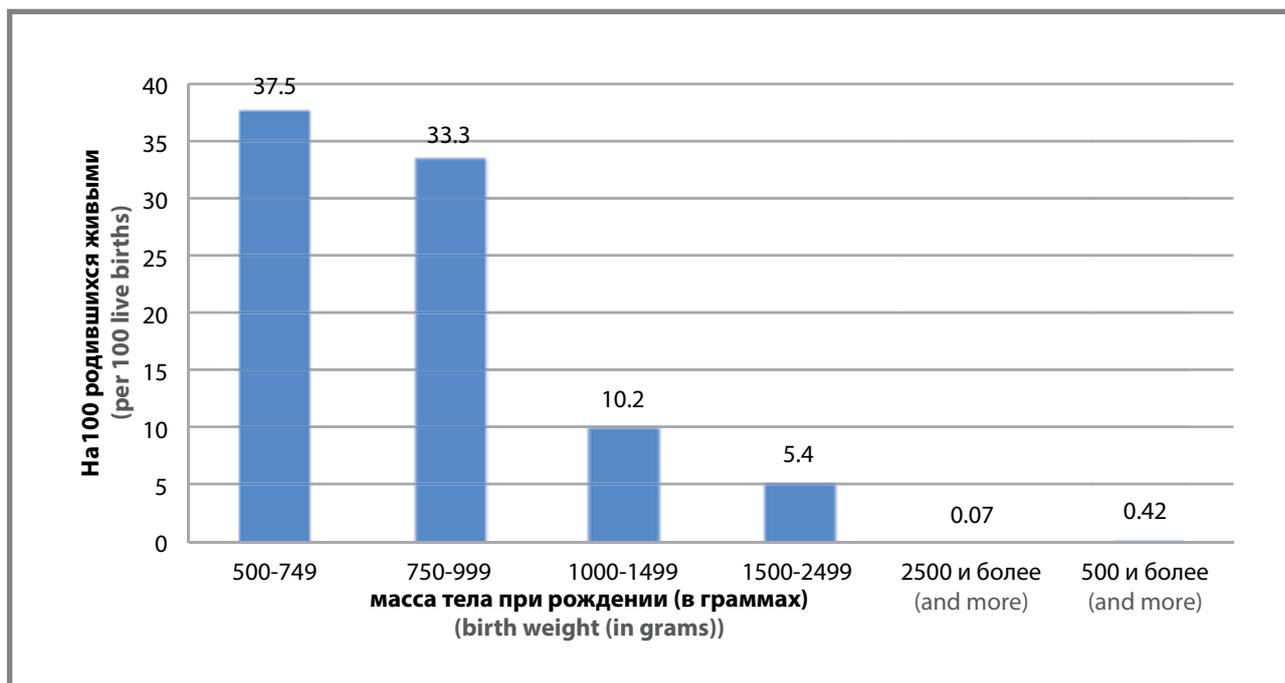
Гистологические признаки внутриамниотической инфекции были выявлены у 130 ($54,2 \pm 5,5\%$) женщин. Лабораторные признаки системного воспалительного ответа имели 72 ($30,0 \pm 5,2\%$) новорожденных ребёнка. Оба критерия были у 47 из 240 ($19,5 \pm 5\%$) детей, включенных в исследование, инцидентность составила 0,42 на 100 родившихся живыми. При этом определению случая соответствовали 20,9% новорожденных с клиническим диагнозом P39.2 «Внутриамниотическая инфекция плода, не классифицированная в других рубриках», 15% – P39.9 «Инфекция, специфичная для перинатального периода, неуточненная» и 60% – P36.9 «Бактериальный сепсис новорожденного неуточненный».

Частота развития ВАИ плода находилась в прямой зависимости от массы тела ребенка при рождении (рис. 1).

В группе детей весом до 1000 грамм практически у каждого третьего развилась ВАИ плода, тогда как среди доношенных детей (2500 грамм и более) – в 536 раз реже.

В ходе микробиологического мониторинга было выявлено, что у детей с подтвержденным диагнозом ВАИ при рождении из клинического материала статистически значимо чаще выделялись как Gr+ микроорганизмы (OR 2,46, 95% ДИ 1,07–5,68), $p = 0,03$), так и Gr- микроорганизмы (OR 6,77 (95% ДИ 1,73–26,43) $p = 0,001$). Чувствительность бактериологического метода на наличие подтвержденной внутриамниотической инфекции у ребёнка

Рисунок 1. Частота ВАИ плода в зависимости от массы тела при рождении
Figure 1. Frequency of intraamniotic infection of the fetus depending on body weight at birth



составила 36,84%, специфичность – 83,66%. Прогностическое значение положительного теста – 29,79%, а прогностическое значение отрицательного результата – 87,56%. Таким образом, наличие положительного результата при высеве микроорганизмов из клинического материала в первые сутки жизни ребенка может быть использовано в качестве дополнительного критерия для постановки диагноза «ВАИ» плода. Активное выявление ВАИ играет существенную роль при осуществлении эпидемиологического надзора.

Поскольку результаты гистологического исследования плаценты в медицинские организации приходят в среднем через 7 дней, нами были выделены группы риска развития ВАИ плода. К группе риска развития ВАИ плода были отнесены новорожденные дети, в анамнезе матерей которых были факторы риска наличия внутриамниотической инфекции. В первую очередь это наличие у матери клинического хориоамнионита [4,5], а также признаков колонизации стрептококками группы В, которые являются основной причиной развития раннего неонатального сепсиса [5,6].

Факторы риска в анамнезе отмечались у 191 из 240 (79,6 ± 5%) матерей новорожденных детей. Наличие факторов риска инфицирования плода у матери, в сочетании с лабораторными признаками системного воспалительного ответа у ребёнка в 86,7% соответствовало подтвержденному диагнозу «ВАИ», а при их отсутствии – только в 10% (OR = 58,5 95% ДИ 17,1–221,0, p << 0,001).

Предварительный диагноз внутриамниотической инфекции плода устанавливается при наличии факторов риска инфицирования плода у матери, в сочетании с лабораторными признаками системного воспалительного ответа у ребёнка [9]. Дети с вероятным случаем ВАИ требуют клинического наблюдения и комплекса клинико-лабораторных обследований [5].

На основании вышеизложенного мы предлагаем при проведении эпидемиологического надзора с целью активного выявления и дифференциальной диагностики ВАИ плода использовать следующие критерии стандартного определения случая (таб. 2).

А также проводить стратификацию показателей инцидентности ВАИ с учетом массы тела

Таблица 2. Алгоритм диагностики ВАИ плода
Table 2. Diagnostic algorithm for intraamniotic infection of the fetus

Подозрительный случай Suspicious case	Факторы риска у матери Maternal Risk Factors		
Вероятный случай Probable case			
Подтвержденный случай Confirmed case		Системный воспалительный ответ у ребенка Systemic inflammatory response in a child	Гистологические признаки ВАИ у матери Histological signs of intraamniotic infection mother

Таблица 3. Алгоритм эпидемиологического надзора
Table 3. Epidemiological surveillance algorithm (example for filling)

	Масса тела при рождении Birth weight											
	Менее 1000 г Less than 1000 g			1000–1499 г (g)			1500–2499 г (g)			Более 2500 г More than 2500 g		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Подозрительный случай Suspicious case												
Вероятный случай Probable case												
Подтвержденный случай Confirmed case												

Примечание: 1 – количество родившихся живыми; 2 – количество новорожденных с «диагнозом»; 3 – инцидентность.
 Note: 1 – number of live births; 2 – the number of newborns with a «diagnosis»; 3 – incidence.

в следующих группах новорожденных: дети с массой тела при рождении менее 1000 грамм, 1000–1499 грамм, 1500–2499 грамм, 2500 грамм и более в соответствии с предложенным алгоритмом (таблица 3, образец для заполнения).

Оценка факторов риска, влияющих на развитие внутриамниотической инфекции плода

С целью определения факторов риска развития внутриамниотической инфекции плода было проведено исследование «случай–контроль».

Рисунок 2. Факторы риска развития внутриамниотической инфекции матери и плода
Figure 2. Risk factors for the development of intraamniotic infection of the mother and fetus

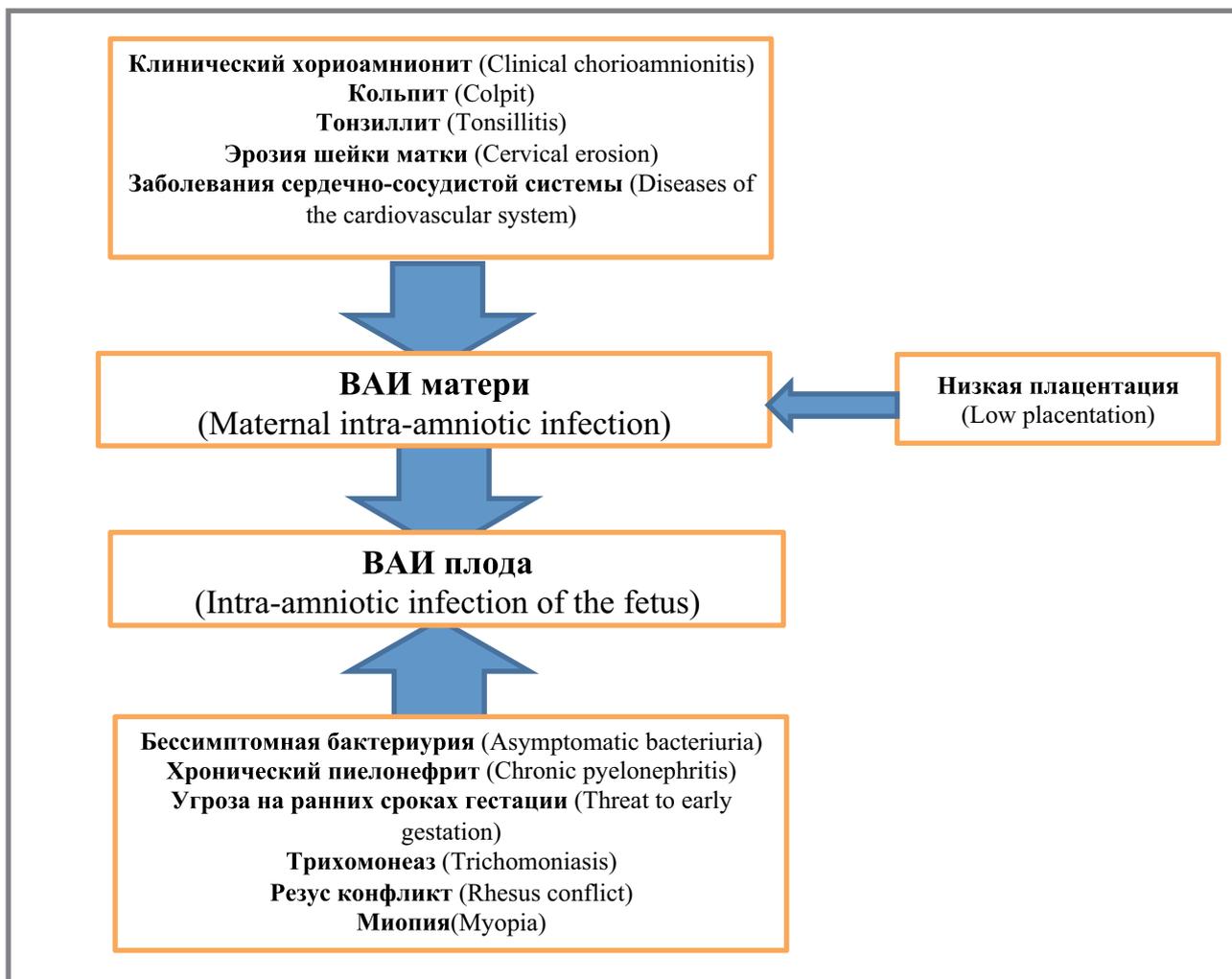


Таблица 4. Факторы риска развития внутриамниотической инфекции матери и плода
Table 4. Risk factors for the development of intra-amniotic infection of the mother and fetus

Предполагаемый фактор риска Estimated risk factor	ВАИ матери (OR, 95% ДИ, p) Maternal IAI (OR, 95% CI, p)	ВАИ плода (OR, 95% ДИ, p) IAI of the fetus (OR, 95% CI, p)	Общая встречаемость фактора (n = 240) на 100 детей, родившихся живыми Total incidence of factor (n = 240) per 100 live births
Урогенитальные факторы развития ВАИ Urogenital factors of development of IAI			
Кольпит Colpit	1,96 (0,98–3,95) p = 0,05	2,4 (1,14–5,02) p = 0,01	17,9
Бессимптомная бактериурия Asymptomatic bacteriuria	1,92 (0,86–4,28) p = 0,1	3,71 (1,66–8,29) p = 0,0007	12,9
Хронический пиелонефрит Chronic pyelonephritis	1,31 (0,6–2,86) p = 0,5	3,33 (1,47–7,53) p = 0,002	12,5
Клинический хориоамнионит Clinical Chorioamnionitis	–	11,48 (3,76–35,05) p = 0,000001	6,6
Микоплазмоз Mycoplasmosis	p = 0,03	6,5 (1,05–40,1) p = 0,02	2,0
Трихомониаз Trichomoniasis	p = 0,19	p = 0,004	0,8
Прочие инфекционные факторы развития ВАИ Other infectious factors for the development of intra-amniotic infection			
Тонзиллит Tonsillitis	4,04 (1,47–11,12) p = 0,004	5,29 (2,26–12,4) p = 0,00003	10,8
Факторы, связанные с акушерским анамнезом матери Factors associated with maternal obstetric history			
Угроза прерывания беременности на ранних сроках гестации The threat of abortion in the early stages of gestation	1,16 (0,78–1,72) p = 0,4	3,31 (1,59–6,88) p = 0,0008	17,5
Эрозия шейки матки Cervical erosion	2,26 (0,84–6,04) p = 0,05	2,84 (1,1–7,31) p = 0,02	8,75
Низкая плацентация Low placentation	–, p = 0,008	1,38 (0,27–7,09) p = 0,7	3,3
Соматические факторы развития ВАИ Somatic factors for the development of IAI			
Резус-конфликт Rhesus conflict	1,43 (0,68–3,02); p = 0,33	2,25 (1,01–5,04) p = 0,04	14,16
Миопия Myopia	1,35 (0,06–3,03); p = 0,4	3,16 (1,36–7,31) p = 0,005	11,6
Заболевания сердечно-сосудистой системы Diseases of the cardiovascular system	–, p = 0,03	p = 0,000005	2,0

В исследование были включены 240 новорожденных детей, данные о которых использовались для разработки стандартного определения случая ВАИ плода. В группу случаев вошли 47 детей, клинические диагнозы которых соответствовали подтвержденному случаю. О каждом новорожденном (n = 240) и его матери были собраны данные анамнестические (124 параметра), клиническо-лабораторные (24 параметра), данные о лечебно-диагностическом процессе (14 параметров).

Нами был проведен анализ влияния данных факторов на риск развития внутриамниотической инфекции матери и плода (табл. 4).

По нашему мнению, внутриамниотическая инфекция плода не может развиваться без наличия внутриамниотической инфекции у матери, а значит такие факторы как клинический хориоамнионит, кольпит, тонзиллит, эрозия шейки матки, заболевания сердечно-сосудистой системы статистически значимо увеличивают риск

развития внутриамниотической инфекции матери и непосредственно влияют на развитие ВАИ плода. При этом были выделены факторы, такие как бессимптомная бактериурия, хронический пиелонефрит, трихомоноз, угроза прерывания беременности на ранних сроках гестации, резус-конфликт, миопия у матери, которые значимо влияли только на развитие ВАИ плода, а значит, явились самостоятельными факторами риска (рис. 2).

Таким образом, внутриамниотическая инфекция плода, не классифицированная в других рубриках, носит мультифакторный характер, который включает как факторы, влияющие на увеличение риска развития внутриамниотической инфекции и у матери и у плода, так и самостоятельные факторы, которые играют значимую роль только на развитие ВАИ плода.

Заключение

Для внедрения эпидемиологического надзора следует пользоваться унифицированными подходами для выявления случаев ВАИ плода. Таким подходом может служить применение стандартного определения случая – наличие признаков ВАИ при гистологическом исследовании плаценты и наличие системного воспалительного ответа у новорожденного ребенка. Поскольку недоношенность напрямую связана с наличием внутриамниотической инфекции, инцидентность ВАИ плода должна рассчитываться с учетом массы тела ребенка при рождении. С целью снижения частоты данной патологии необходима разработка программ, направленных на выявление и устранение факторов, увеличивающих риск возникновения ВАИ у матери и плода, таких как инфекции мочеполовой системы, ЛОР-органов, лечение эрозии шейки матки, заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Литература

1. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году: Государственный доклад. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2019. 254 с. Доступно на: https://rosпотребнадзор.ru/upload/iblock/798/gosudarstvennyy-doklad-o-sostoyanii-sanitarno_epidemiologicheskogo-blagopoluchiya-naseleniya-v-rossiyskoy-federatsii-v-2018-godu.pdf.
2. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (Минздравсоцразвития России) от 27 декабря 2011 г. N 1687н г. Москва «О медицинских критериях рождения, форме документа о рождении и порядке его выдачи». Доступно на: <https://rg.ru/2012/03/23/kriterii-rozhd-dok.html>.
3. Злоказов М. Д., Любимова А. В., Техова И. Г. и др. Проблемы выявления и учета инфекций, специфичных для перинатального периода у новорожденных детей. // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2018; Т. 17, № 5, С. 71–77.
4. Gibbs RS, Castillo MS, Rodgers PJ. Management of acute chorioamnionitis. // Am J Obstet Gynecol. 1980; 136 (6): 709–713.
5. Любимова А. В., Зуева Л. П., Кянксеп А. Н. и др. Критерии отнесения новорожденных в группу высокого риска по развитию инфекций и диагностики внутриамниотической инфекции плода и их оценка. Медицинский альманах. 2015; 5 (40): 83–85.
6. Zerani JR, McGee L, Schrag SJ. Prevention of perinatal group B streptococcal disease - revised guidelines from CDC // Division of Bacterial Diseases. 2010; 19 (10): 1–36.
7. Heine RP, Puopolo KM, Beigi R, et al. Intrapartum management of intraamniotic infection. ACOG committee opinion. 2017; 130 (2): e95–101. doi: 10.1097/AOG.0000000000002236.
8. Horvath B, Lakatos F, Tóth C, et al. Silent chorioamnionitis and associated pregnancy outcomes: a review of clinical data gathered over a 16-year period. J Perinat Med. 2014; 42 (4): 441–447. doi: 10.1515/jpm-2013-0186.
9. Zynn H, Wong T, Matthew J, et al. Time for a neonatal specific consensus definition for sepsis. Pediatric care. 2014; 15 (6): 523–528. doi: 10.1097/PCC.0000000000000157.

References

1. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году: State report. Moscow. Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare. 2019. 254. Available at: https://rosпотребнадзор.ru/upload/iblock/798/gosudarstvennyy-doklad-o-sostoyanii-sanitarno_epidemiologicheskogo-blagopoluchiya-naseleniya-v-rossiyskoy-federatsii-v-2018-godu.pdf (In Russ).
2. Order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation (Ministry of Health and Social Development of Russia) dated December 27, 2011 N 1687n Moscow «О медицинских критериях рождения, форме документа о рождении и порядке его выдачи». Available at: <https://rg.ru/2012/03/23/kriterii-rozhd-dok.html>. Accessed: 04 July 2019 (In Russ).
3. Zloказov MD, Lyubimova AV, Tekhova IG et al. The Problems of detection and registration of infections specific to the perinatal period in neonates. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2018; 17 (5): 71–77 (in Russ). doi: 10.31631/2073-3046-2018-17-5-71-77
4. Gibbs RS, Castillo MS, Rodgers PJ. Management of acute chorioamnionitis. Am J Obstet Gynecol. 1980; 136 (6): 709–13. doi: 10.1016/0002-9378(80)90445-7.
5. Lyubimova AV, Zueva LP, Kyanksep AN, et al. Kriterii otneseniya novorozhdennykh v gruppu vysokogo riska po razvitiyu infektsii j diagnostiki vnutrimnioticheskoy infektsii ploda i ikh otsenka. Meditsinskij al'monakh. 2015; 5 (40): 83–85 (In Russ).
6. Zerani JR, McGee L, Schrag SJ. Prevention of perinatal group B streptococcal disease—revised guidelines from CDC. Division of Bacterial Diseases. 2010; 59 (10): 1–36.
7. Heine RP, Puopolo KM, Beigi R, et al. Intrapartum management of intraamniotic infection. ACOG committee opinion. 2017; 130 (2): e95–101. doi: 10.1097/AOG.0000000000002236.
8. Horvath B, Lakatos F, Tóth C, et al. Silent chorioamnionitis and associated pregnancy outcomes: a review of clinical data gathered over a 16-year period. J Perinat Med. 2014; 42 (4): 441–47. doi: 10.1515/jpm-2013-0186.
9. Zynn H, Wong T, Matthew J, et al. Time for a neonatal specific consensus definition for sepsis. Pediatric care. 2014; 15 (6): 523–528. doi: 10.1097/PCC.0000000000000157.

Об авторах

- **Михаил Дмитриевич Злоказов** – аспирант кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии Северо-Западного государственного медицинского университета имени И. И. Мечникова, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. +7-911-011-77-73, 89811064889@mail.ru.
- **Анна Викторовна Любимова** – д. м. н., доцент кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии Северо-Западного государственного медицинского университета имени И. И. Мечникова, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. +79062448322, lubimova@gmail.com.
- **Лада Анатольевна Иванова** – к. м. н., главный врач Родильного дома № 10, Санкт-Петербург, 198259, ул. Тамбасова, д. 21. +7-921-999-90-39. lada.russia.spb@mail.ru.
- **Ирина Сергеевна Базаева** – врач-эпидемиолог Родильного дома № 16, 192283, Санкт-Петербург, ул. Малая Балканская, д. 54. +7-921-874-74-40, rd16tfoms@bk.ru.
- **Татьяна Владимировна Осмирко** – к. м. н., доцент кафедры эпидемиологии, паразитологии и Северо-Западного государственного медицинского университета имени И. И. Мечникова, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. +79216407791, osmirko_tatyana@mail.ru.
- **Антон Геннадьевич Комиссаров** – врач-бактериолог бактериологической лаборатории Городской поликлиники № 75, 196135, Санкт-Петербург, ул. Фрунзе 22а. +7-911-946-46-57, antonkomissarov@rambler.ru.

Поступила: 26.11.2019. Принята к печати: 13.01.2020.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Mikhail D. Zloказov** – post-graduate student of the Department of Epidemiology, Parasitology and Disinfectology of North-West State Medical University named after I. I. Mechnikov. 41, str. Kirochnaya, St. Petersburg, 191015, Russia. +7-911-011-77-73, 89811064889@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8490-495X>.
- **Anna V. Lyubimova** – Dr. Sci. (Med.), associate professor of the Department of Epidemiology, Parasitology and Disinfectology of North-West State Medical University named after I. I. Mechnikov. 41, str. Kirochnaya, St. Petersburg, 191015, Russia. +79062448322, lubimova@gmail.com/
- **Lada A. Ivanova** – Cand. Sci. (Med.), Chief Physician of Maternity Hospital № 10, 21, st. Tambasova, St. Petersburg, 198259, Russia. +7-921-999-90-39, lada.russia.spb@mail.ru.
- **Irina S. Bazaeva** – epidemiologist of St. Petersburg Maternity Hospital No. 16, 54, str. Malaya Balkanskaya, St. Petersburg, 192283, Russia. +7-921-874-74-40, rd16tfoms@bk.ru.
- **Tatyana V. Osimirko** – Cand. Sci. (Med.), associate professor of the Department of Epidemiology, Parasitology and Disinfection of North-West State Medical University named after I. I. Mechnikov. 41, str. Kirochnaya, St. Petersburg, 191015, Russia. +79216407791, osmirko_tatyana@mail.ru.
- **Anton G. Komissarov** – bacteriologist of bakteiologicheskaya laboratory of St. Petersburg City Polyclinic No. 75, 22a str. Frunze, St. Petersburg 196135, Russia. +7-911-946-46-57, antonkomissarov@rambler.ru.

Received: 26.11.2019. Accepted: 13.01.2020.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

Групповая заболеваемость гнойно-септическими инфекциями клебсиеллезной этиологии пациентов кардиохирургического стационара

В. И. Сергевнин¹, Л. Г. Кудрявцева^{*2}, О. Г. Пегушина², Э. О. Волкова³,
Н. И. Решетникова³

¹ ФГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» Минздрава России

² ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии имени С. Г. Суханова» Минздрава России, г. Пермь

³ ГАУЗ ПК «Пермский краевой клинический госпиталь для ветеранов войн»

Резюме

Актуальность. В стационарах хирургического профиля нередко возникают вспышки гнойно-септических инфекций (ГСИ), обусловленных *Klebsiella pneumoniae*. Причины таких вспышек, как правило, остаются недостаточно ясными. **Цель работы** – эпидемиологическая диагностика групповой заболеваемости ГСИ клебсиеллезной этиологии, возникшей в кардиохирургическом стационаре. **Материалы и методы.** Проведен анализ частоты выделения *K. pneumoniae* и заболеваемости ГСИ клебсиеллезной этиологии среди пациентов отделения анестезиологии и реанимации (ОАиР) и лечебных отделений кардиохирургического стационара за 10 месяцев 2019 г. На фоне увеличения частоты бактерионосительства генотипировано 13 штаммов *K. pneumoniae*, изучена их адгезивная активность, чувствительность к 29 антибиотикам и к трем дезинфицирующим средствам. **Результаты.** По результатам генотипирования возбудителя выявлено 5 эпидемических очагов ГСИ клебсиеллезной этиологии с 11 случаями инфекции. Все штаммы *K. pneumoniae*, выделенные в эпидемических очагах, были полирезистентными к антибиотикам и в 61,5% случаев устойчивы к ЧАС-содержащему дезинфектанту. Обстоятельством формирования связанных случаев ГСИ в отдельных эпидемических очагах явилось одновременное пребывание заболевших в ОАиР при наличии общего персонала. **Вывод.** Распространение инфекции в условиях ОАиР кардиохирургического стационара происходило, скорее всего, контактно-бытовым путем с участием в качестве промежуточного фактора передачи возбудителя рук сотрудников отделения.

Ключевые слова: кардиохирургический стационар, гнойно-септические инфекции, *Klebsiella pneumoniae*, факторы риска
Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Сергевнин В. И., Кудрявцева Л. Г., Пегушина О. Г. и др. Групповая заболеваемость гнойно-септическими инфекциями клебсиеллезной этиологии пациентов кардиохирургического стационара. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2020; 19 (1): 90–98. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-1-90-98>.

Group Incidence by Purulent-Septic Infections of Klebsiellous Etiology in Cardiosurgical Patients

VI Sergevnin¹, LG Kudryavtseva^{**2}, OG Pegyshina², EO Volkova³, NI Reshetnikova³

¹ Perm State Medical University named after Academician E. A. Wagner

² Cardiovascular surgery federal center named after S. G. Sukhanov, Perm

³ Perm Regional Clinical Hospital for War Veterans

Abstract

Relevance. In surgical hospitals, outbreaks of purulent-septic infections (GSI) caused by *Klebsiella pneumoniae* do often occur. The causes of such outbreaks generally remain insufficiently clear. **The purpose** of the work is an epidemiological diagnostics of group incidence by GSI klebsiellous etiology, which arose in cardiosurgical hospital. **Materials and methods.** The analysis *K. pneumoniae* eduction frequency and detection of purulent-septic infection *Klebsiella* etiology among patients of anaesthesiology and reanimation department and treatment departments of a cardiosurgical hospital in 10 months 2019 was carried out. Against the background of increased frequency of a bacteria carrying 13 strains of *K. pneumoniae* were genotyped, their adhesive activity,

* Для переписки: Кудрявцева Лариса Геннадьевна, к. м. н., заведующая эпидемиологическим отделом, врач-эпидемиолог Федерального центра сердечно-сосудистой хирургии имени С. Г. Суханова, 614064, г. Пермь, ул. Борчанинова, 50–30. +7 (342) 239-87-83, +7 9194423428, kudryavceval@mail.ru. ©Сергевнин В. И. и др.

** Larisa G. Kudryavtseva, Cand. Sci. (Med.), head of the epidemiological department, epidemiologist of Cardiovascular Surgery Federal Center named after S. G. Sukhanov, Borchaninov str, 50-30 Perm, 614064 Russia +7 (342) 239-87-83, + 7 9194423428, kudryavceval@mail.ru. ©Sergevnin VI et al.

sensitivity to 29 antibiotics and to three disinfectants (D) were studied. **Results.** According to the results of agent genotyping, 5 epidemic centers of clebsiellous purulent-septic infection etiology with 11 cases of infection were detected. All *K. pneumoniae* strains found in epidemic focus were polyresistant to antibiotics and in 46.1% of cases resistant to Q.A.C. containing disinfectant. The circumstance of formation of related cases of purulent septic infection in certain epidemic centers was simultaneous stay of sick in anaesthesiology and reanimation department with the presence of common personnel. **Conclusion.** The spread of infection in the conditions of anaesthesiology and reanimation department of the cardiac hospital most likely occurred because of a contact-household path involving intermediate factor of the transmission of the pathogen.

Key words: cardiosurgical hospital, purulent-septic infections, *Klebsiella pneumoniae*, risk factors

No conflict of interest to declare.

For citation: Sergevni VI, Kudryavtseva LG, Pegyshina OG et al. Group Incidence by Purulent-Septic Infections of Clebsiellous Etiology in Cardiosurgical Patients. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2020; 19 (1): 90–98 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-1-90-98>.

Введение

Одним из ведущих возбудителей внутрибольничных гнойно-септических инфекций (ГСИ) является *Klebsiella pneumoniae* [1]. Особую экологическую нишу для данного микроорганизма представляют отделения реанимации и интенсивной терапии, где есть условия для быстрого формирования госпитальных штаммов – преобладание иммунокомпромированных пациентов; как правило поведение большого числа разнообразных медицинских манипуляций; длительная антибиотикотерапия [2]. Однако анализ случаев ГСИ, вызванных *Klebsiella pneumoniae*, редок и не всегда убедительны его выводы в отношении причин, приведших к вспышке ГСИ. В значительной степени это объясняет, во-первых тем, что эпидемиологическая диагностика вспышек ГСИ, как правило, начинается с момента обнаружения случаев клинически выраженных ГСИ, тогда как осложнению эпидемиологической обстановки по ГСИ часто предшествует увеличение частоты выделения бактерионосителей среди пациентов, что при отсутствии должной организации микробиологического мониторинга не улавливается [3]. Во-вторых, далеко не всегда используется генотипирование возбудителей ГСИ, что не позволяет безусловно доказать или исключить связи между штаммами микроорганизмов, выделенными от разных пациентов и из больничной среды. В настоящей работе представлены результаты эпидемиологической диагностики групповой заболеваемости ГСИ пациентов кардиохирургического стационара, возникшей в апреле–октябре 2019 г.

Цель работы – эпидемиологическая диагностика групповой заболеваемости ГСИ клебсиеллезной этиологии в кардиохирургическом стационаре.

Материалы и методы

Работа проведена на базе отделения анестезиологии и реанимации (ОАиР) и лечебных отделений для взрослых кардиохирургического стационара. Госпитализация больных в кардиохирургический стационар осуществляется в плановом порядке по выделенным квотам на оказание высокотехнологичной медицинской помощи. Не исключается

поступление пациентов и в экстренном порядке, однако их доля составляет не более 3% от общего числа госпитализированных больных. В стационаре проводятся открытые операции на сердце (аортокоронарное шунтирование, протезирование клапанов сердца и крупных сосудов), так и закрытые – с применением эндоваскулярных хирургических методов (стентирование коронарных артерий, эндоваскулярная коррекция нарушений ритма сердца и др.). Открытые оперативные вмешательства на сердце осуществляются в асептических условиях в операционных, после которых пациенты поступают в ОАиР, где могут находиться от суток и более в зависимости от клинического состояния. Впоследствии пациенты переводятся в кардиохирургические отделения.

В стационаре организован микробиологический мониторинг. Плановый мониторинг осуществляется в ОАиР, где микробиологическому обследованию подлежат пациенты, находящиеся в отделении более 3 суток. Исследуется бронхоальвеолярный лаваж во время процедуры фибробронхоскопии у пациентов на искусственной вентиляции легких (ИВЛ), моча, кровь. Внеплановый мониторинг предполагает обследование послеоперационных пациентов кардиохирургических отделений при появлении у них признаков ГСИ.

В ходе микробиологического мониторинга в 2019 г. в течение апреля – октября было выявлено увеличение количества пациентов, выделяющих *K. pneumoniae*. В связи с этим в этот период времени было генотипировано 13 штаммов *K. pneumoniae*, выделенных от пациентов, а также изучена их чувствительность к антибактериальным препаратам (АБП), дезинфицирующим средствам (ДС) и адгезивная активность.

Бактериологические исследования были выполнены в клинико-диагностическом отделении на бактериологическом анализаторе WalkAway-96Plus («Beckmancoulter», США), используя панели NBC 41.

Генотипирование культур *K. pneumoniae* проводили методом RAPD-ПЦР с праймером M13 (5'-GAGGGTGCGGTTCT) согласно рекомендациям

[4]. ДНК выделяли по методике, описанной Stone G.G. и соавт. [5]. Праймер был синтезирован ООО «Синтол» (Москва). Амплификацию осуществляли на термоциклере DNA EngineDyadThermalCycler («Bio-Rad», США). Электрофоретическое разделение продуктов реакции проводили в 1,0% агарозном геле в трисборатном буфере при напряжении электрического поля 6 В/см. Визуализацию полос и документирование данных осуществляли с помощью системы гельдокументации Gel-Doc XR («Bio-Rad», США).

Чувствительность к АБП изучали на бактериологическом анализаторе WalkAway-96 Plus методом серийных разведений [6] с использованием тест-панели NBC 41. Определяли минимальные ингибирующие микроорганизм концентрации 29 АБП, объединенных в 6 основных классов (групп): аминокликозиды (амикацин, гентамицин, тобрамицин), фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин), нитрофураны (нитрофурантоин), тетрациклины (тетрациклин), сульфаниламиды (триметопримсульфаметоксазол), бета-лактамы антибиотики: цефалоспорины 1–4 поколений (азтреонам, цефазолин, цефепим, цефотаксим, цефотаксим/клавулат, цефокситин, цефтазидим, цефтизидим/клавулат, цефтриаксон, цефуросксим, цефалотин), карбапенемы (эртапенем, имипенем, меропенем), пенициллины ингибиторзащищенные (амоксиклав, ампициллин/сульбактан, пиперациллин/тазобактам, тикарциллин/клавулат) и пенициллины (ампициллин, пиперациллин).

Интерпретация результатов оценки антибиотикочувствительности заключалась в отнесении исследуемого микроорганизма к одной из трех категорий: S – чувствительный штамм, подавляется при терапевтических концентрациях АБП; I – промежуточный штамм, подавляется при максимальных концентрациях АБП; R – устойчивый штамм, не подавляется при концентрациях АБП, создающихся в органах и тканях при рекомендуемых режимах дозирования [7]. К полирезистентным штаммам были отнесены устойчивые хотя бы к одному представителю антимикробных препаратов в трех классах (группах) антибиотиков.

Исследования устойчивости штаммов *K. pneumoniae* к ДС проводили согласно методике [8] с использованием трех тест-поверхностей (металл, пластик, клеенка). Применяли предусмотренные инструкциями антибактериальные концентрации ДС для обработки объектов больницы по режиму текущей и заключительной дезинфекции. Использовали 3 препарата. Основными действующими веществами ДС были четвертично-аммониевые соединения (Триосепт-люкс), кислородосодержащие соединения (Эмиталь-комплит), хлорсодержащие соединения (Ди-хлор-экстра). Параллельно основным исследованиям оценивали чувствительность к ДС музейных культур (*E. coli* № 1257 и *S. aureus* № 906), стандартно применяемых для определения бактери-

цидного действия дезинфектантов. Интерпретация результатов при исследованиях на обработанных поверхностях: гибель 99,99% микроорганизмов – штамм считали чувствительным к действию ДС; менее 99,99% – устойчивым к данному ДС в исследуемом режиме применения. К резистентным культурам по каждому ДС и по сумме ДС относили те штаммы, которые оказались жизнеспособными хотя бы на одном из тест-объектов.

Адгезивность *K. pneumoniae* определяли по методике В. И. Брилиса [9]. Оценку результатов опыта вели по индексу адгезивности микроорганизма (ИАМ), который характеризует среднее количество микробных клеток на одном участвующем в адгезивном процессе эритроците. Микроорганизмы считали неадгезивными при $ИАМ \leq 1,75$; низкоадгезивными – от 1,76 до 2,5; среднеадгезивными – от 2,51 до 4,0 и высокоадгезивными – при $ИАМ \geq 4,0$.

Частоту выделения *K. pneumoniae* оценивали по количеству инфицированных пациентов на 100 обследованных (%), заболеваемость ГСИ – по количеству случаев клебсиеллеза на 1000 пролеченных пациентов. При этом ГСИ регистрировали по данным медицинской документации при наличии признаков, предусмотренных стандартным определением случаев [10].

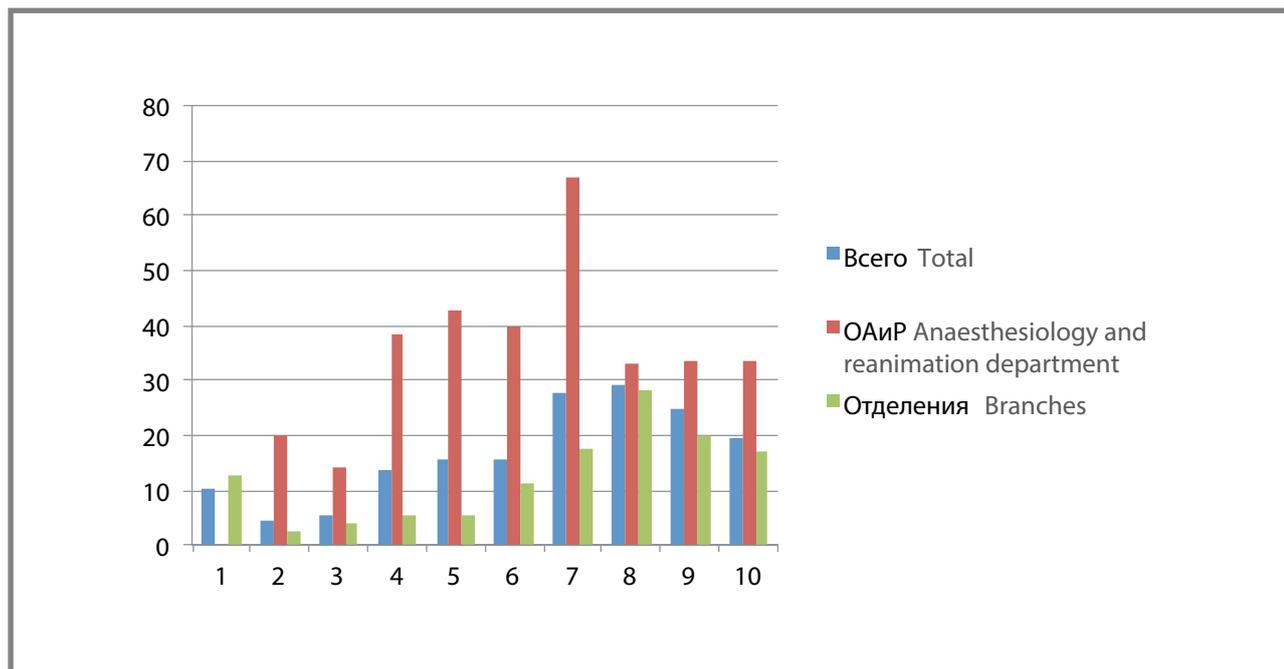
Статистическую обработку материалов проводили путем расчета критерия соответствия χ^2 . Различия показателей считали статистически значимыми при значении критерия соответствия $\geq 3,8$ ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

Всего с января по октябрь 2019 г. бактериологически был обследован 481 пациент: 59 человек выделили штамм *K. pneumoniae*, в т. ч. 27 – при плановом мониторинге, 32 – при внеплановом. Средний показатель частоты выделения *K. pneumoniae* составил 15,2%. Увеличение показателя инфицированности пациентов в целом в стационаре было отмечено в июле–октябре до 19,5–29,0% (рис. 1). Тенденция к росту количества бактерионосителей отмечена как в ОАиР, так и в кардиохирургических отделениях. Причем в ОАиР превышение среднего показателя интенсивности циркуляции (32,0%) отмечалось с апреля по июль включительно (38,5–66,7%). В кардиохирургических отделениях превышение среднего показателя интенсивности циркуляции (11,1%) наблюдалось значительно позже – с июля по октябрь (17,4–28,0%). Более ранняя и повышенная частота выявления бактерионосителей в ОАиР указывает, что именно в этом отделении преимущественно происходило инфицирование пациентов.

Оценка клинически выраженных случаев ГСИ показала, что в целом за 10 мес. заболеваемость ГСИ, вызванная *K. pneumoniae*, составила 3,3 на 1000 пролеченных. Клинически клебсиеллезная инфекция проявлялась преимущественно в виде

Рисунок1.



пневмонии (44,8% случаев), реже инфекции мочевыводящих путей (27, 9%), инфекции в области хирургического вмешательства (16%), и инфекции кровотока (11,3%). При этом наиболее высокие

показатели заболеваемости ГСИ клебсиеллезной этиологии были зарегистрированы в августе и сентябре, когда интенсивные показатели увеличились до 7,2 и 9,1 на 1000 пролеченных соответственно

Рисунок2.

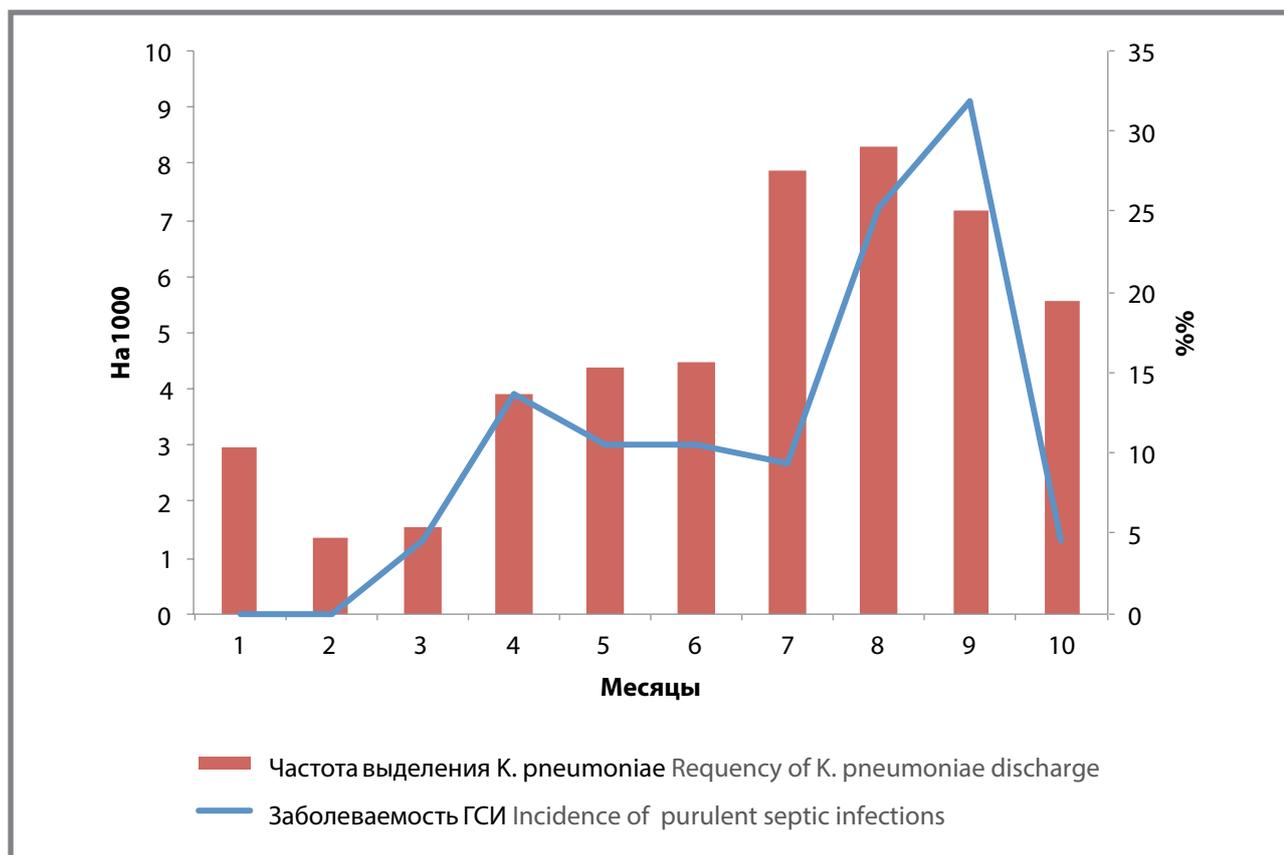
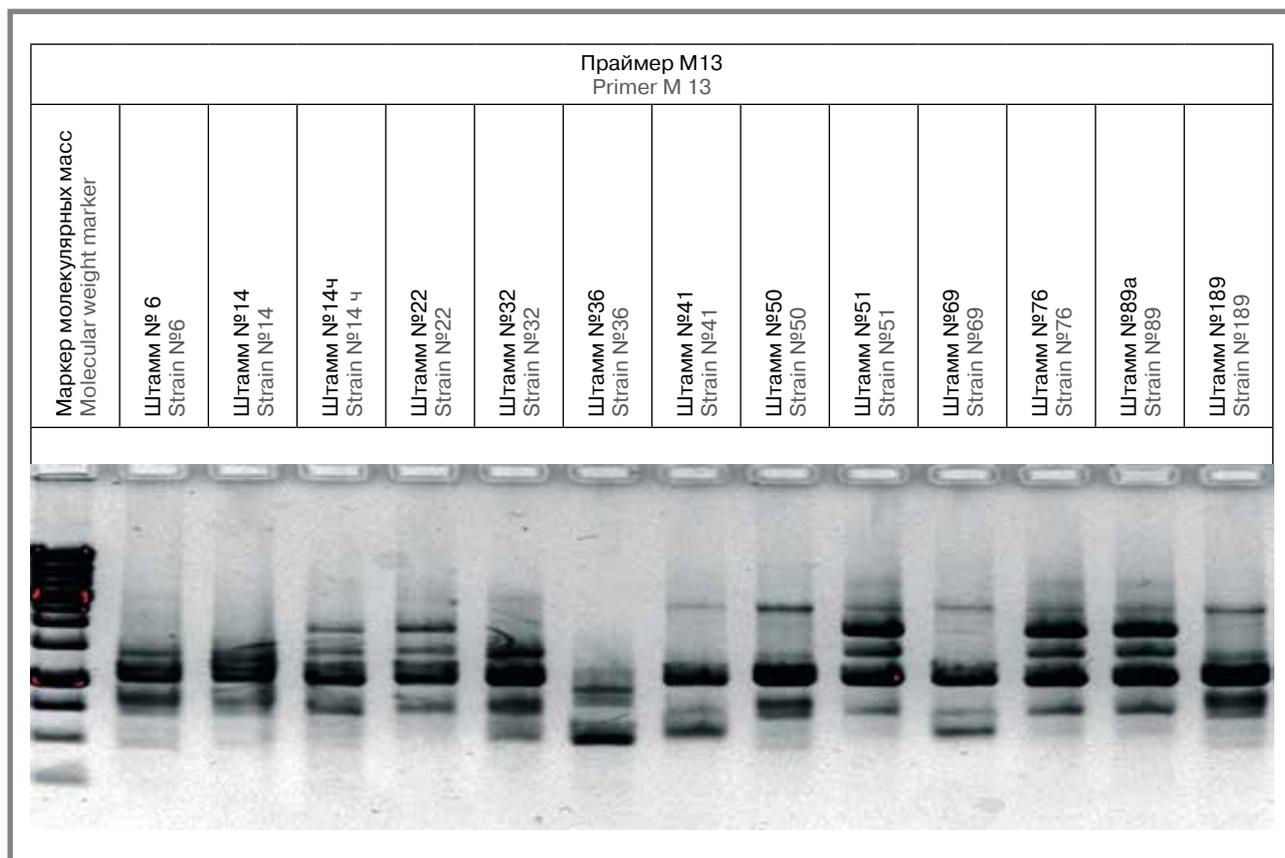


Рисунок 3. Электрофореграмма продуктов RAPD-ПЦР с праймером M 13 штаммов *K. pneumoniae*
Figure 3. Electrophoregram of RAPD-PCR products with primer M 13 strains of *K. pneumoniae*



(рис. 2). Обращает на себя внимание, что столь выраженный рост заболеваемости манифестными формами ГСИ клебсиеллезной этиологии в августе произошел через месяц после резкого увеличения частоты выделения у пациентов *K. pneumoniae*, в том числе без клинических проявлений инфекции. Аналогичные факты были получены нами и ранее [11]. Следовательно, одним из предвестников роста заболеваемости ГСИ клебсиеллезной этиологии среди госпитализированных пациентов может быть увеличение среди них частоты носительства *K. pneumoniae*.

Результаты генотипирования 13 штаммов *K. pneumoniae*, выделенных от разных пациентов, выявили несколько геномовариантов изолятов, в пределах которых RAPD – профили культур были идентичными или родственными (рис. 3). Такими геномовариантами оказались: № 1 (штаммы 14ч и 22), № 2 (штаммы 41 и 69), № 3 (штаммы 25, 34), № 4 (51, 89А, 76), № 5 (штаммы 6 и 14 не идентичны, но родственны). Геномоварианты № 6 (штамм 32) и № 7 (штамм 36) имели самостоятельный профиль. Таким образом, было выявлено 5 множественных эпидемических очагов клебсиеллеза с 11 случаями инфекции (3 случая бактерионосительства и 9 случаев манифестной ГСИ), в том числе 4 очага с двумя случаями, 1 очаг – с тремя случаями.

Все 13 культур *K. pneumoniae*, в том числе 11 штаммов, выделенных во множественных эпидемических очагах, были полирезистентными к антибиотикам. Чувствительность сохранялась лишь к амикацину (53,8% штаммов), гентамицину (53,8%), тобрамицину (7,7%), левофлоксацину (7,7%), моксифлоксацину (7,7%), тетрациклину (46,1%), эртапенему (7,7%), имипенему (23,0%), меропенему (7,7%), пиперациллин/тазобактаму (15,3%), амоксиклаву (7,7%), промежуточная устойчивость – к тобрамицину (23,0%), пиперациллин/тазобактаму (15,3%), тикарциллин/клавунату (15,3%).

По результатам исследования устойчивости 13 штаммов *K. pneumoniae* к ДС оказалось, что чаще резистентность микроорганизмов встречалась по отношению к препарату на основе ЧАС. Доля устойчивых штаммов к этому ДС составила 61,5 [31,6–86,1]%. К кислородсодержащему ДС доля устойчивых штаммов оказалась достоверно ниже – 7,6 [0,2–36,0]% ($\chi^2 = 8,3$; $p = 0,004$). К хлорсодержащему препарату *K. pneumoniae* была чувствительна во всех случаях.

При изучении адгезивных свойств *K. pneumoniae* установлено, что из 13 изученных культур средняя адгезивность отмечена у культуры № 22 (ИАМ = 2,7), низкая адгезивность – у культуры № 76 (ИАМ = 2,45), остальные штаммы оказались неадгезивными (ИАМ \leq 1,75).

Таблица 1. Генотипические и фенотипические свойства штаммов *K. pneumoniae*, выделенных в период осложнения эпидемиологической обстановки
Table 1. Genotypic and phenotypic properties of *K. pneumoniae* strains isolated during the period complications of an epidemiological situation

Условный № генома варианта Conditional No. of a genome option	№ штамма № strain	Кол-во антибиотиков, к которым выявлена устойчивость Number of antibiotics to which resistance has been identified	Антибиотики, к которым выявлена чувствительность Antibiotics quantities, to which it is revealed stability	Антибиотики, к которым выявлена промежуточная чувствительность Antibiotics for which an intermediate sensitivity	Устойчивость к дезинфектантам Resistance to disinfectants	Индекс адгезивности Index adhesiv
1	14 ч	27	Гентамицин, Тетрациклин Gentamicin, tetracycline	–	Устойчив к час, Steady	1,5
	22	27	Гентамицин, тетрациклин Gentamicin, tetracycline	–	Чувствителен Sensitive	2,7
2	41	20	Амикацин, тетрациклин, Эртапенем, имипенем, меропенем Пиперацин/тазобактам Amikacin, tetracycline, Ertapenem, imipenem, meropenem Piperacin/tazobactam	Цефокситин Тикарклавуналат Амоксицилав Cefoxitin Tikarklavunalat Amoxiclav	Чувствителен Sensitive	0
	69	28	–	Тетрациклин Tetracycline	Устойчив к час Steady	1,8
3	50	25	Амикацин, гентамицин, Тобрамицин Amikacin, gentamicin, Tobramycin	Пиперацин Тазобактам Piperacin Tazobactam	Устойчив к час и кислород-содержащему дс Steady	1,0
	189	24	Амикацин, гентамицин, Левофлоксацин, имипенем Amikacin, gentamicin, Levofloxacin, imipenem,	Тобрамицин Tobramycin	Устойчив к час Steady	1,0
4	51	26	Амикацин, гентамицин, тетрациклин Amikacin, gentamicin, tetracycline	–	Чувствителен Sensitive	1,0
	89А	27	Гентамицин, тетрациклин Gentamicin, tetracycline		Устойчив к час Steady	1,0
	76	27	Гентамицин, тетрациклин gentamicin, tetracycline		Чувствителен Sensitive	2,5
5	6	25	Амикацин, гентамицин Amikacin, gentamicin	Тобрамицин Tobramycin	Устойчив к час Steady	1,2
	14	25	Амикацин, гентамицин имипенем Amikacin, gentamicin imipinem		Устойчив к час Steady	1,2
6	32	24	Амикацин, моксифлоксацин, пиперацин/тазобактам, амоксицилав Amikacin, moxifloxacin, piperacin /tazobactam, amoxiclav	Тобрамицин Tobramycin	Чувствителен Sensitive	1,0

Примечание: ИМП – инфекции мочевыводящих путей, ИВЛ – искусственная вентиляция легких, ИОХВ – инфекции в области хирургического вмешательства.

Note: ИМП –infections in the field of surgical intervention; ИВЛ – mechanical ventilation; ИОХВ – infections in the area of surgery.

Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

Таблица 2. Потенциальные факторы риска возникновения клебсиеллезной инфекции в ОАиР у пациентов, выделяющих одинаковые генотипы возбудителя

Table 2. Potential risk factors for the occurrence of Klebsiella infection in OAiR in patients isolating the same pathogen genotypes

Условный номер геноварианта A Conventional number of genovariants	№ штамма № strain	Проявления инфекции Symptoms of infection	Палаты при одно-временном пребывании пациентов в ОАиР Wards for simultaneous stays patients in the intensive care unit	Процедуры Procedures			Медицинский персонал Medical personnel	
				ИВЛ mechanical ventilation	Уретральный катетер Urethral catheter	Центральный венозный катетер Central venous catheter	Анестезиологи-реаниматологи Anesthesiologists-resuscitators	Медицинские сестры Nurses
1	14ч	Пневмония Pneumonia	3	+	+	+	+	+
	22	Пневмония, ИОХВ Pneumonia, Infections in the area of surgery	3	+	+	+	+	+
2	41	Пневмония Pneumonia	2	—	+	+	—	+
	69	Пневмония, ИМП Pneumonia, Urinary tract infection	5	—	+	+	—	+
3	50	ИМП Urinary tract infection	2,3	+	+	+	+	+
	189	ИМП Urinary tract infection	5	+	+	+	+	+
4	51	Пневмония Pneumonia	2,4	+	+	+	+	+
	89A	Бактерио-носительство Bacterio carrier	4	+	+	+	+	+
	76	Бактерио-носительство Bacterio Carrier	4	+	+	+	+	+
5	6	Пневмония, ИМП Pneumonia, Urinary tract infection	5	—	+	+	+	-
	14	Бактерио-носительство Bacterio carrier	2	—	+	+	+	—

Примечание: ИМП – инфекции мочевыводящих путей, ИВЛ – искусственная вентиляция легких, ИОХВ – инфекции в области хирургического вмешательства.

Note: ИМП – urinary tract infection, ИВЛ – mechanical ventilation, ИОХВ – infections in the area of surgery.

Оценка фенотипических свойств 11 штаммов *K. pneumoniae* в пределах множественных эпидемических очагов показала (табл. 1), что полное совпадение штаммов по антибиотикограмме, устойчивости к ДС и адгезивности наблюдалось

лишь у пациентов, выделивших геновариант № 5. У пациентов, выделивших геноварианты № 1 и 2, совпадала устойчивость к ДС, но была разная антибиотикограмма и адгезивная активность возбудителя. В паре пациентов с геновариантом

№ 3 штаммы были сходны только по адгезивной активности. Среди трех пациентов, выделивших генотип № 4, отмечено сходство между штаммами № 89А и 76 только по антибиотикограмме, между штаммами 51 и 76 – по устойчивости к ДС, между штаммами 51 и 89А – по адгезивной активности. Итоги исследования указывают, что связь между заболевшими ГСИ по результатам изучения биологических свойств возбудителя может быть доказана с помощью генотипирования возбудителя. В то же время, профили адгезивной активности, устойчивости к антибиотикам и ДС штаммов микроорганизмов не могут рассматриваться в качестве безусловного признака эпидемиологической связи или ее отсутствия между заболевшими.

Общим обстоятельством формирования связанных случаев ГСИ в отдельных эпидемических очагах явилось одновременное пребывание заболевших в ОАиР. При этом было выявлено (табл. 2), что совпадение палат пребывания больных в отделении были отмечены только в одном эпидемическом очаге из пяти. В остальных случаях больные были из разных палат. У всех пациентов проводилась катетеризация мочевого пузыря. В то же время катетеризация сосудов у двух пациентов в эпидемическом очаге с тремя случаями ГСИ не осуществлялась. ИВЛ была проведена только в 60% очагов. Общим был медицинский персонал: анестезиологи и кардиологи – в четырех очагах из пяти, ме-

дицинские сестры – в трех из пяти. Эти данные свидетельствуют, что распространение инфекции в условиях ОАиР кардиохирургического стационара, скорее всего, происходило контактно-бытовым путем при участии в качестве промежуточного фактора передачи возбудителя рук персонала.

Заключение

Таким образом, при расследовании причин увеличения частоты выделения *K. pneumoniae* у пациентов кардиохирургического стационара с использованием генотипирования возбудителя было выявлено 5 множественных эпидемических очагов ГСИ клебсиеллезной этиологии с 11 случаями инфицирования, протекающего преимущественно в виде пневмонии и инфекции мочевыводящих путей. Все штаммы *K. pneumoniae*, выделенные в эпидемических очагах, были полирезистентными к антибиотикам и в 61,5% случаев устойчивы к ЧАС-содержащему дезинфектанту. Обстоятельством формирования связанных случаев ГСИ в отдельных эпидемических очагах явилось одновременное пребывание заболевших в ОАиР при наличии общего персонала. Распространение инфекции в условиях ОАиР кардиохирургического стационара происходило, скорее всего, контактно-бытовым путем через руки сотрудников отделения (промежуточный фактор передачи возбудителя).

Литература

1. Григорьевская З. В., Петухова И. Н., Дмитриева Н. В. Вспышка внутрибольничной инфекции, вызванной мультирезистентными штаммами *K. pneumoniae*. // Сибирский онкологический журнал. 2014; 2 (62): 5–8.
2. Сергеев В. И., Ключарева Н. М. Проявления эпидемического процесса гнойно-септических инфекций среди пациентов реанимационного отделения многопрофильной больницы и антибиотикочувствительность возбудителей. // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2013; 1 (68): 23–29.
3. Сергеев В. И., Ключарева Н. М. Предэпидемическая диагностика заболеваемости внутрибольничными гнойно-септическими инфекциями // Здоровье населения и среда обитания. 2018; 1 (298): 27–29.
4. Huey B., Hall J. Hypervariable DNA fingerprinting in *Escherichia coli*: minisatellite probe from bacteriophage M13. // J. Bacteriol. 1989; 171 (5): 2528–2532.
5. Stone G. G., Oberst R. D., Hays M. P. et al. Detection of *Salmonella* serovars from clinical samples by enrichment broth cultivation-PCR procedure. // J. Clin. Microbiol. 1994; 32: 1742–1749.
6. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. МУК 4.2.1890–04.2004.
7. Рекомендации Европейского комитета по определению чувствительности к антимикробным препаратам (EUCAST) в редакции 2019 г. (EUCAST–2019).
8. Оценка чувствительности к дезинфицирующим средствам микроорганизмов, циркулирующих в медицинских организациях: Методические указания. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. 2017. 16 с.
9. Брилл В. И. Методика изучения адгезивного процесса микроорганизмов // Лабораторное дело. 1986; 4: 210–212.
10. European Centre for Disease Prevention and Control. Point prevalence survey of health care associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals – protocol version 4.3. Stockholm: ECDC; 2012.
11. Сергеев В. И., Зуева Н. Г., Азанов П. Б. и др. Устойчивость к дезинфектантам и антисептикам *Klebsiella pneumoniae*, выделенной в акушерском стационаре при неединичной заболеваемости новорожденных гнойно-септическими инфекциями // Дезинфекционное дело. 2011; 1: 41–45.

References

1. Grigoryevskaya ZV, Petukhova IN, Dmitrieva NV. Outbreak of nosocomial infection caused by multiresistant strains of *K. pneumoniae*. *Siberian Oncology Journal*. 2014; 2 (62): 5–8 (In Russ.).
2. Sergeevn VI, Klyuchareva NM. Manifestations of the epidemic process of purulent-septic infections among patients in the intensive care unit of a multidisciplinary hospital and antibiotic sensitivity of pathogens. *Epidemiology and Vaccination*. 2013; 1 (68): 23–29 (In Russ.).
3. Sergeevn VI, Klyuchareva NM. Pre-epidemic diagnosis of incidence of nosocomial purulent-septic infections. *Public Health and Habitat*. 2018; 1 (298): 27–29 (In Russ.).
4. Huey B, Hall J. Hypervariable DNA fingerprinting in *Escherichia coli*: minisatellite probe from bacteriophage M13. *J. Bacteriol*. 1989; 171 (5): 2528–2532.
5. Stone GG, Oberst RD, Hays MP et al. Detection of *Salmonella* serovars from clinical samples by enrichment broth cultivation-PCR procedure. *J. Clin. Microbiol*. 1994; 32: 1742–1749.
6. Determination of the sensitivity of microorganisms to antibacterial drugs. MUK (Guidelines) 4.2.1890–04.2004 (In Russ.).
7. Recommendations of the European Committee for the Determination of Antimicrobial Sensitivity (EUCAST) as amended in 2019 (EUCAST–2019) (In Russ.).
8. Assessment of the sensitivity to disinfectants of microorganisms circulating in medical organizations: Methodological instructions. Moscow. Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being. 2017: 16 (In Russ.).
9. Brillis VI. The methodology for studying the adhesive process of microorganisms // Laboratory. 1986; 4: 210–212 (In Russ.).
10. European Centre for Disease Prevention and Control. Point prevalence survey of health care associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals – protocol version 4.3. Stockholm: ECDC; 2012.
11. Sergeevn VI, Zueva NG, Azanov PB et al. Resistance to disinfectants and antiseptics *Klebsiella pneumoniae*, isolated in an obstetric hospital with a single incidence of neonatal infections with purulent-septic infections. *Disinfection*. 2011; 1: 41–45 (In Russ.).

Об авторах

- **Виктор Иванович Сергеевич** – д. м. н., профессор кафедры эпидемиологии и гигиены Пермского государственного медицинского университета имени академика Е. А. Вагнера, 614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26. +7 (342) 2334015, +7 912 5929140, viktorHYPERLINK «mailto:viktor-sergevin@mail.ru»–HYPERLINK «mailto:viktor-sergevin@mail.ru»sergevinHYPERLINK «mailto:viktor-sergevin@mail.ru»@HYPERLINK «mailto:viktor-sergevin@mail.ru»mailHYPERLINK «mailto:viktor-sergevin@mail.ru».HYPERLINK «mailto:viktor-sergevin@mail.ru»ru. <https://orcid.org/0000-0002-2729-2248>.
- **Лариса Геннадьевна Кудрявцева** – к. м. н., заведующая эпидемиологическим отделом, врач-эпидемиолог Федерального центра сердечно-сосудистой хирургии имени С. Г. Суханова, 614064, г. Пермь, ул. Борчанинова, 50–30. +7 (342) 239–87–83, + 7 9194423428, kudryavcevalg@mail.ru.
- **Ольга Геннадьевна Пегушина** – врач-бактериолог Федерального центра сердечно-сосудистой хирургии имени С. Г. Суханова. 614022, г. Пермь, ул. Карпинского, 69–13, +7 (342) 2398712, +7 9197029301, pegushina.olga2011@yandex.ru.
- **Эльвира Олеговна Волкова** – заведующая клинико-диагностической лаборатории, врач-бактериолог Пермского краевого клинического госпиталя для ветеранов войн, 614007 г. Пермь, ул. Революции 6–173, +7 (342) 207–29–36, +7 912–780–81–37, bakteriologia@yandex.ru.
- **Наталья Ивановна Решетникова** – врач-бактериолог клинико-диагностической лаборатории Пермского краевого клинического госпиталя для ветеранов войн, 614036 г. Пермь, ул. Нефтяников 9–9, +7 (342) 207–29–36, +7 912–498–92–06, bakteriologia@yandex.ru.

Поступила: 23.01.20. Принята к печати: 12.02.2020.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Viktor I. Sergevin** – Dr. Sci. (Med.), professor of the department of Epidemiology and Hygiene of Perm State Medical University named after Academician E. A. Wagner, Petropavlovskaya str., 26, Perm 614990, Russia. +7 (342)233-40-15, +7 (912)5929140, viktor-sergevin@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-2729-2248>.
- **Larisa G. Kudryavtseva** – Cand. Sci. (Med.), head of the epidemiological department, epidemiologist of Cardiovascular Surgery Federal Center named after S. G. Sukhanov, Borchaninov str., 50–30 Perm, 614064 Russia. +7 (342) 239–87–83, + 7 9194423428, kudryavcevalg@mail.ru.
- **Olga G. Pegushina** – bacteriologist of Cardiovascular Surgery Federal Center named after S. G. Sukhanov, Karpinskiy str., 69–13, Perm, 614064 Russia. +7 (342) 2398712, +7 9197029301, pegushina.olga2011@yandex.ru.
- **Elvira O. Volkova** – head of the clinical and diagnostic laboratory–bacteriologist of Perm Regional Clinical Hospital for War Veterans, Revolutions str., 6–173, Perm, 614007, Russia. +7 (342) 207–29–36, +7 912–780–81–37, bakteriologia@yandex.ru.
- **Natalia I. Reshetnikova** – bacteriologist of Perm Regional Clinical Hospital for War Veterans, Neftyanicov str., 9–9, Perm, 614036 Russia. +7 (342) 207–29–36,+7 912–498–92–06, bakteriologia@yandex.ru.

Received: 23.01.20. Accepted: 12.02.2020.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

ИНФОРМАЦИЯ ВОЗ

Отчет о совместной технической миссии ВОЗ и Китайской Народной Республики по проблеме новой коронавирусной инфекции COVID-2019 (Выдержки)

Отчет о совместной технической миссии ВОЗ и Китайской Народной Республики по проблеме новой коронавирусной инфекции COVID-2019 (Выдержки)

<...> Общая цель миссии ВОЗ и Китайской Народной Республики состояла в том, чтобы быстро информировать национальное и международное медицинское сообщество о шагах, последовавших в ответ на продолжающуюся вспышку новой коронавирусной инфекции (COVID-19) и о шагах, направленных на подготовку и готовность к ответу тех стран, которые еще не были затронуты эпидемией. <...>

<...> Совместная миссия состояла из 25 национальных и международных экспертов из Китайской Народной Республики, Федеративной Республики Германии, Республики Кореи, Федеративной Республики Нигерия, Российской Федерации, Республики Сингапур, Соединенных Штатов Америки, Японии и Всемирной организации здравоохранения. Совместную миссию возглавляли д-р Брюс Эйлвард из Всемирной организации здравоохранения и д-р Ванниан Лян из Китайской Народной Республики. Совместная миссия была реализована в течение 9 дней с 16 по 24 февраля 2020 г. <...>

<...> Биоинформационный анализ показал, что nCoV-19 имеет признаки, типичные для семейства коронавирусов, и относится к линии бета-коронавируса 2В. Сравнение полноразмерной последовательности генома вируса COVID-19 и других доступных геномов бета-коронавируса показало наиболее тесную связь с изолятом SARS-подобного коронавируса летучих мышей BM48-31/BGR/2008 (GU190215.1, идентичность 96%). <...> COVID-19 является зоонозным вирусом. Из анализа, проведенного с доступными полными последовательностями генома, летучие мыши, по-видимому, являются резервуаром COVID-19, а панголины, или иные мелкие млекопитающие, могут быть одним из возможных промежуточных хозяев. Зоонозный промежуточный хозяин (хозяева), который заразил т.н. «нулевого пациента», еще не идентифицирован. <...> COVID-19 передается

через капли и частицы аэрозоля при тесном контакте между инфицированным и восприимчивым к инфекции индивидуумом. <...>

<...> В группу людей с самым высоким риском тяжелого течения болезни и смерти входят лица старше 60 лет и с хроническими заболеваниями (гипертония, диабет, сердечно-сосудистые, респираторного тракта) и онкологическими. Дети в возрасте до 19 лет болели реже и главным образом в легкой форме – приблизительно 2,4% от общего числа зарегистрированных случаев, у 2,5% из них болезнь проходила с осложнениями или угрожала жизни (0,2%). <...>

<...> Симптомы COVID-19 неспецифичны и варьируют от отсутствия симптомов до тяжелой пневмонии, приводящей к смерти. Типичные признаки и симптомы включают лихорадку (87,9%), кашель (67,7%), астению (38,1%), выделение мокроты (33,4%), одышку (18,6%), боль в горле (13,9%), головную боль (13,6%) миалгию или артралгию (14,8%), озноб (11,4%), тошноту или рвоту (5,0%), заложенность носа (4,8%), диарею (3,7%) и кровохарканье (0,9%), а также отек конъюнктивы (0,8%). <...> У людей с COVID-19 симптомы обычно появляются, в среднем, через 5–6 дней после заражения (инкубационный период – 1–14 дней). <...> Смертность увеличивается с возрастом, самая высокая – среди людей старше 80 лет (коэффициент летальности (КЛ) – 21,9%). КЛ выше у мужчин, чем у женщин (4,7% против 2,8%). <...>

<...> Совместная миссия сделала 4 основных вывода из своей работы в Китае и 4 основных вывода для глобального ответа на COVID-19. Рекомендации предлагаются в 5 основных областях для информирования о текущих ответных мерах во всем мире и в Китае. <...>

Полный текст отчета, включающий филогенетическое дерево и графики, представлен на сайте Минздрава России.

Источник: <https://www.rosminzdrav.ru/news/2020/03/03/13469-predstavlen-otchet-o-rabote-mezhdunarodnoy-missii-voz-po-probleme-covid-19>



**Доктор медицинских наук, почетный
профессор, действительный член академии
клинической и фундаментальной медицины
Республики Казахстан
САКЕН АМИРЕЕВ
отметил в январе 80-летний юбилей**

Сакен Амиреев – выдающийся ученый и организатор здравоохранения Республики Казахстан, основоположник школы эпидемиологии Казахстана. Свою жизнь ученый посвятил: совершенствованию системы эпидемиологического надзора за инфекционными и паразитарными болезнями; разработке научных и организационных основ вакцинопрофилактики. В частности, результатом выполненных Сакеном Амиреевым научных исследований стало создание модифицированной системы эпидемиологического и эпизоотологического надзора за инфекциями и инвазиями (на модели бруцеллеза, токсоплазмоза, эхинококкоза, вирусных гепатитов, полиомиелита пневмококковой инфекции, отдельных кишечных инфекций и др.), широко и успешно используемой в медицинской и ветеринарной практике.

Разработанный Сакеном Амиреевым в соавторстве с практикующими врачами Национальный календарь прививок Республики Казахстан признан Европейским региональным бюро ВОЗ одним из наиболее продуманных среди календарей стран Восточной Европы. Ученый постоянно работает над совершенствованием Календаря, обосновывая необходимость его расширения за счет включения вакцинации против ротавирусной инфекции, ветряной оспы и папилломавирусной инфекции.

Ученый много лет руководит кафедрой эпидемиологии Казахского национального медицинского университета имени С. Д. Асфендиярова. Под его руководством изданы 4 монографии, 4 учебника по эпидемиологии, медицинской паразитологии, 10 практических руководств, а также более трех десятков учебно-методических пособий по различным вопросам общей и частной эпидемиологии инфекционных болезней на казахском и русском языках. Особо следует отметить изданное впервые в мире руководство «Стандартные определения случаев и алгоритмы мероприятий при инфекционных (паразитарных) болезнях» в 2-х томах на казахском и русских языках, охватывающее 115 нозологических форм инфекций и инвазий. Все аспекты вакцинопрофилактики нашли отражение в Национальном руководстве «Иммунизация на практике» (2014 г.) и «Қолданыстағы иммунизация» (2018 г.).

Под руководством Сакена Амиреева защищены 21 докторская и 27 кандидатских диссертаций, сотрудниками кафедры разработана и усовершенствована система эпидемиологического надзора за актуальными для здравоохранения Казахстана инфекциями и инвазиями: туберкулезом, бруцеллезом, эхинококкозом, токсоплазмозом, пастереллезом, листериозом, геморрагическими лихорадками.

Широко известна «Школа вакцинологии им. Р. Д. Аспетова», созданная при деятельном участии Сакена Амиреева на кафедре эпидемиологии КазНМУ, которая получила высокую оценку представителей Европейского бюро ВОЗ и других международных организаций.

Заслуги выдающегося ученого и педагога Сакена Амиреева, внесшего большой вклад в развитие медицинской науки и в подготовку медицинских кадров, отмечены многочисленными государственными наградами и званиями.

Авторитет глубокого ученого, высокий профессионализм педагога и мудрость Сакена Амиреева признаны не только в его родной стране, но и за ее рубежами.

**Редакция журнала присоединяется к многочисленным поздравлениям
и желает юбиляру долгих лет плодотворной жизни и творческих успехов!**



Доктор медицинских наук, заведующая кафедрой эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины, директор Научно-исследовательского института профилактической медицины ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России
ОЛЬГА ВАСИЛЬЕВНА КОВАЛИШЕНА
отметила в феврале юбилей

Ольга Васильевна в 1994 г. закончила с отличием факультет подготовки научных и научно-педагогических кадров по специальности «медико-профилактическое дело» Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова (ранее – ММА им. И. М. Сеченова). В Нижегородской государственной медицинской академии (ныне – Приволжский исследовательский медицинский университет) защитила кандидатскую (1997 г.), докторскую (2009 г.) диссертации и прошла путь от ассистента до заведующей кафедрой эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины (с 2017 г.), с 2008 года являлась заместителем директора по науке НИИ профилактической медицины, с 2019 г. и по настоящее время возглавляет данное структурное подразделение Университета.

О. В. Ковалишена принимает участие в разработке базовых документов здравоохранения, в частности: «Национальной концепции профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи» При активном участии О.В. Ковалишеной были разработаны и внедрены имеющие важное значение для обеспечения эпидемиологической безопасности медицинской помощи клинические рекомендации по: мониторингу устойчивости бактерий к дезинфицирующим средствам в медицинских организациях (2013 г.); по выбору химических средств дезинфекции и стерилизации в медицинских организациях (2015 г.); по способу определения чувствительности бактерий к дезинфицирующим средствам при мониторинге устойчивости к антимикробным препаратам в медицинских организациях (2015 г.); по организации и проведению эпидемиологического наблюдения и микробиологического мониторинга в учреждениях родовспоможения (2015 г.); по профилактике катетер-ассоциированных инфекций кровотока и уходу за центральным венозным катетером (2017 г.); по профилактике инфекций области хирургического вмешательства (2018 г.); по диагностике, лечению и профилактике *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи (2019 г.); по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции у взрослых (2019 г.).

Ольга Васильевна автор более 200 научных работ, в том числе 3 монографий и 20 учебных пособий, в т. ч. на английском языке. Соавтор открытия и 4 патентов на изобретение РФ. Под руководством Ковалишеной О. В. защищены 3 кандидатские диссертации.

Ковалишена О. В. – член экспертного совета ВАК при Минобрнауки России по медико-профилактическим наукам, научной группы Российского эпидемиологического онкоконсорциума, объединенного диссертационного совета при ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России и ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, Ученого Совета ПИМУ.

Научно-исследовательскую и педагогическую работу Ковалишена О. В. совмещает с деятельностью в практическом здравоохранении, являясь членом Профильной комиссии по эпидемиологии Минздрава России, экспертом ФГБУ «Национальный институт качества» Росздравнадзора, главным внештатным специалистом-эпидемиологом Минздрава России в Приволжском федеральном округе.

Ольга Васильевна руководит постоянно действующей Школой-семинаром госпитальных эпидемиологов Нижегородской области.

Ковалишена О. В. также ведет активную общественную деятельность в сфере профессиональных интересов, являясь учредителем и исполнительным директором Национальной ассоциации специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (НП НАСКИ), членом Международной ассоциации по инфекционным болезням (ISID), член редколлегии журналов «Эпидемиология и Вакцинопрофилактика» «Медицинский альманах», «Медиаль».

За более чем 25 лет педагогической деятельности Ольга Васильевна зарекомендовала себя как высококвалифицированный преподаватель высшей школы и талантливый педагог.

Научная деятельность Ковалишеной О. В. отмечена престижными наградами: золотыми медалями Салона инноваций и изобретений «Женева-2009, 2011, 2012», серебряной медалью Международного салона изобретений «Эврика»-2009», золотой медалью Московского салона «Архимед-2008». Ольга Васильевна дважды лауреат премии Нижнего Новгорода в области медицины (2011) и высшей школы (2015).

Коллеги отмечают у Ольги Васильевны высокий профессионализм и талант ученого, активную жизненную позицию, умение преодолевать трудности и неутомимое стремление к новому.

Колоссальная занятость не мешает Ольге Васильевне находить время для коллег, друзей, семьи, посещения театров, музеев, выставок, чтения книг и оставаться красивой, яркой, очаровательной женщиной.

**Редакция от души поздравляет Ольгу Васильевну
и желает долгих лет прекрасной, радостной творческой жизни!**