

2020

НОЯБРЬ–ДЕКАБРЬ  
NOVEMBER–DECEMBER

Том 19, № 6

Vol. 19, No 6

# Эпидемиология и Вакцинопрофилактика

Epidemiology and Vaccinal Prevention

Научно-практический журнал

ЖУРНАЛ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России  
(Сеченовский Университет), Sechenov University, Национальной ассоциации специалистов  
по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи  
Journal of National Association of the Specialists in Control of Health  
Care-Associated Infections

Особенности применения средств  
индивидуальной защиты  
в очагах новой коронавирусной инфекции

4

COVID-19 в России.  
Весенне-летний период  
пандемии 2020 года

18

Характеристика эпидемического процесса  
гепатита С на территории  
Республики Беларусь

48

Корпоративный календарь профилактических  
прививок как технология управления  
здоровьем работающих

62

Эпидемиологическое значение  
бессимптомных носителей  
COVID-19

69

12+

**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)

**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); **Тотolian 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. First Deputy Head of the Federal Medical and Biological Agency of 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)

**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.epidemiovac.ru](http://www.epidemiovac.ru). Полная версия журнала в электронном виде доступна на сайтах журнала и Российской электронной библиотеки ([www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru)). DOI: 10.31631/2073-3046

Journal is included in the List of the leading peer-reviewed scientific journals and publications, in which major scientific results of the thesis for the degree of Doctor of Science or Candidate of Science should be published. Recommendations for authors can find out on the website: [www.epidemiovac.ru/jour](http://www.epidemiovac.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

Особенности применения средств индивидуальной защиты в очагах новой коронавирусной инфекции  
А. А. Кузин, А. П. Юманов, А. А. Дегтярев, Г. Г. Еремин ..... 4

## Оригинальные статьи

Параметры эпидемии гриппа в России в сезон 2019–2020  
Л. С. Карпова, Т. П. Столярова, Н. М. Поповцева ..... 8

COVID-19 в России. Весенне-летний период пандемии 2020 года  
Л. С. Карпова, Д. А. Лиознов, К. А. Столяров, Н. М. Поповцева, Т. П. Столярова ..... 18

Популяционный иммунитет к вирусу *Varicella Zoster* в Республике Беларусь  
Е. О. Самойлович, А. М. Дронина, Т. С. Гузовская, Г. В. Семейко, М. А. Ермолович ..... 28

Сравнительный анализ подходов к оценке качества инактивированных вакцин для профилактики гриппа на основе отечественных и международных нормативно-методических документов  
Л. М. Хантимирова, С. Г. Гусева, В. А. Шевцов, В. А. Меркулов, В. П. Бондарев ..... 36

Характеристика эпидемического процесса гепатита С на территории Республики Беларусь  
В. С. Высоцкая, Н. Д. Коломиец, Е. Л. Гасич, О. Н. Ханенко, О. В. Тонко, И. Н. Глинская, О. Н. Романова, А. Н. Кабанькова ..... 48

## Практические аспекты эпидемиологии и вакцинопрофилактики

Антибиотикорезистентность возбудителей генерализованных гнойно-септических инфекций у детей  
О. А. Носкова, Е. Д. Савилов, Н. Н. Чemezова, Н. Л. Белькова ..... 56

Корпоративный календарь профилактических прививок как технология управления здоровьем работающих  
И. В. Фельдблюм ..... 62

Эпидемиологическое значение бессимптомных носителей COVID-19  
Е. А. Базыкина, О. Е. Троценко ..... 69

## Обзор

О причинах сезонности эпидемического процесса ротавирусной, норовирусной и энтеровирусной инфекций  
В. И. Сергеев ..... 74

Клинические и иммунологические аспекты пневмококковой вакцинации у пациентов с множественной миеломой  
И. О. Стома ..... 79

О роли глобальных и региональных факторов в развитии эпидемического процесса антропонозных инфекций  
А. А. Яковлев ..... 86

Вариабельность показателей распространенности инфекционных осложнений области хирургического вмешательства после операций на открытом сердце и возможные причины, ее обуславливающие  
А. В. Степин, С. А. Матвеев, Д. А. Мамонтов ..... 101

## ИНФОРМАЦИЯ НАСКИ

РЕЗОЛЮЦИЯ Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы эпидемиологии инфекционных и неинфекционных болезней» ..... 108

## Информационные материалы

О ходе иммунизации населения против гриппа, об эпидемиологической ситуации по заболеваемости острыми респираторными вирусными инфекциями в мире и в Российской Федерации  
Пресс-релиз от 22.12.2020 г. .... 17

ВОЗ оказывает странам Европейского региона поддержку в принятии ответных мер в связи с появлением нового варианта вируса ..... 35

ВОЗ представляет статистику о ведущих причинах смертности и инвалидности во всем мире в 2000–2019 гг. .... 47

## Анонс

Таточенко В. К., Озерецковский Н. А. Иммунопрофилактика 2020. (Справочник) ..... 100

## Информация для авторов:

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

Журнал зарегистрирован Роскомнадзором РФ: Свидетельство о регистрации ПИ № ФС 77-79582 от 27 ноября 2020 г.  
©Учредители: ООО "Нумиком", Сеченовский Университет, Некоммерческое партнерство «Национальная ассоциация по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи»: <http://nasci.ru>. ©Издатель ООО «Нумиком»: ул. Верхняя Красносельская, 10-1-57, 107140, Москва, Россия. Редакция журнала «Эпидемиология и Вакцинопрофилактика»: редактор – А. М. Саардак. Макет и верстка – О. Крайнова. Корректор – Е. Л. Ясинская.  
Адрес: ул. Верхняя Красносельская, 10-1-57, 107140, Москва, Россия. Тел. +7 926 480 73 84.  
E-mail: [epidemvac@yandex.ru](mailto:epidemvac@yandex.ru). Сайты: [www.epidemvac.ru](http://www.epidemvac.ru), [www.epidemvac.ru/en](http://www.epidemvac.ru/en)  
Тираж: 2500 экз. Отпечатано в ООО «Тверская фабрика печати»: Беляковский пер., 46, Тверь, Россия. Подписной индекс журнала 20140 в каталоге Роспечати. Цена свободная.

# CONTENTS

## Problem-Solving Article

- Features of the Use of Personal Protective Equipment in the Foci of a New Coronavirus Infection  
Kuzin AA, Yumanov AP,  
Degtyarev AA, Eremin GG ..... 4

## Original Articles

- Parameters of the Influenza Epidemic in Russia in the 2019–2020 Season  
LS Karpova, TP Stolyarova, NM Popovtseva ..... 8

- COVID-19 in Russia. Spring-Summer Period of the Pandemic 2020  
LS Karpova, DA Lioznov, KA Stolyarova,  
NM Popovtseva, TP Stolyarova ..... 18

- Population Immunity to Varicella Zoster Virus in the Republic of Belarus  
EO Samoilovich, AM Dronina, TS. Guzovskaya,  
GV Semeiko1, MA Yermalovich ..... 28

- Comparative Analysis of Approaches to Assess the Quality of Inactivated Influenza Vaccines: Regulatory Requirements in the Russian Federation and European Union  
LM Khantimirova, SG Guseva, VA Shevtsov,  
VA Merkulov, VP Bondarev ..... 36

- Characteristics of Hepatitis C Epidemic Process in the Republic of Belarus  
VS Vysotskaya, ND Kolomiets, EL Gasich,  
ON Hanenko, OV Tonko, IN Glinskaya,  
ON Romanova, AN Kabankova ..... 48

## Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

- Antibiotic Resistance of Pathogens of Generalized Purulent Septic Infections in Children  
OA Noskova, ED Savilov,  
NN Chemezova, NL Belkova ..... 56

- Corporate Immunizations Schedule as a Technology for Managing of the Workers Health  
IV Fel'dblum ..... 62

## Review

- Epidemiological Significance of Asymptomatic Carriers of COVID-19  
EA Bazykina, OE Trotsenko ..... 69

- On the Reasons of the Seasonality of the Epidemic Process of Rotaviral, Noroviral and Enteroviral Infections  
VI Sergevnin ..... 74

- Clinical and Immunological Aspects of Pneumococcal Vaccination in Patients with Multiple Myeloma  
IO Stoma ..... 79

- On the Role of Global and Regional Factors in the Development of the Epidemic Process of Anthroponotic Infections  
AA Yakovlev ..... 86

- The Prevalence of Wound Complications after Cardiac Surgery  
AV Stepin, SA Matveev, DA Mamontov ..... 101

## NASC Information

- All-Russian scientific and practical conference with international participation «Actual problems of the epidemiology of infectious and non-infectious diseases» ..... 108

## Information

- Immunization of the Population against Influenza, on the Epidemiological Situation on the Incidence of Acute Respiratory Viral Infections in the World and in the Russian Federation ..... 17

- WHO Supports European Countries' Response to New Virus Variant ..... 35

- WHO Reveals Leading Causes of Death and Disability Worldwide: 2000–2019 ..... 47

## Announcement

- Tatochenko V. K., Ozeretskovsky N. A. Immunoprophylaxis 2020. (Reference book) ..... 100

## 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 77-79582 dated November 27 2020. ©Founders: LLC «Numikom», Sechenov University, Noncommercial partnership «National Association of the Specialists in Control of Health Care-Associated Infections»: <http://nascl.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 – E. Yasinskaya. Verkhnyaya Krasnoselskaya str., 10-1-57, 107140, Moscow, Russia. Tel. +7 926 480 73 84. E-mail: [epidemvac@yandex.ru](mailto:epidemvac@yandex.ru). Websites: [www.epidemvac.ru](http://www.epidemvac.ru), [www.epidemvac.ru/en](http://www.epidemvac.ru/en)  
Circulation: 2500 copies. 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.

## Особенности применения средств индивидуальной защиты в очагах новой коронавирусной инфекции

А. А. Кузин<sup>1</sup>, А. П. Юманов\*<sup>2</sup>, А. А. Дегтярев<sup>3</sup>, Г. Г. Еремин<sup>4</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова», Санкт-Петербург

<sup>2</sup> Филиал ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова», Москва

<sup>3</sup> ФГКУ «Главный центр государственного санитарно-эпидемиологического надзора (специального назначения)» Минобороны России, Москва

<sup>4</sup> ФГБУ «48 центральный научно-исследовательский институт» Минобороны России, г. Сергиев-Посад

### Резюме

**Актуальность.** В условиях пандемии новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 спектр использования средств индивидуальной защиты (далее – СИЗ) становится все более широким, от бригад скорой и неотложной медицинской помощи, выезжающих к больным с подозрением на COVID-19, до специализированных ковидных стационаров. **Цель исследования:** оценить средства индивидуальной защиты, что использовались при оказании помощи пациентам с клиническими проявлениями COVID-19, и дать рекомендации по их совершенствованию. **Материалы и методы.** В период с апреля по май 2020 г. в полевом госпитале Ассоциации альпийских стрелков на базе выставочного центра FIERA DI BERGAMO Итальянской Республики (далее – госпиталь) силами 8 врачебно-сестринских бригад, каждая из которых включала врача-эпидемиолога, врача-анестезиолога-реаниматолога, врача-терапевта и медицинскую сестру анестезиологического профиля (всего 32 специалиста), проводились санитарно-противоэпидемические (профилактические) и лечебно-профилактические мероприятия среди пациентов с клиническими проявлениями COVID-19. **Заключение.** В результате использования целого спектра одноразовых СИЗ различных модификаций были установлены особенности и недостатки в процессе их эксплуатации в полевых условиях. Сформулированы основные рекомендации по использованию СИЗ при работе с больными, инфицированными SARS-CoV-2.

**Ключевые слова:** строгий противоэпидемический режим, средства индивидуальной защиты, SARS-CoV-2, биологическое заражение, «красная зона», санитарно-противоэпидемические (профилактические) мероприятия  
Конфликт интересов не заявлен.

**Для цитирования:** Кузин А. А., Юманов А. П., Дегтярев А. А. и др. Особенности применения средств индивидуальной защиты в очагах новой коронавирусной инфекции. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2020;19(6):4–7. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-6-4-7>.

### Features of the Use of Personal Protective Equipment in the Foci of a New Coronavirus Infection

AA Kuzin<sup>1</sup>, AP Yumanov\*\*<sup>2</sup>, AA Degtyarev<sup>3</sup>, GG Eremin<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia

<sup>2</sup> Branch of Military Medical Academy, Moscow, Russia

<sup>3</sup> Main center of State Sanitary and Epidemiological Surveillance (special purpose), Moscow, Russia

<sup>4</sup> 48 Central research Institute of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Sergiev Posad

### Abstract

**Relevance.** In the context of the new SARS-CoV-2 coronavirus pandemic, the range of use of personal protective equipment (hereinafter referred to as PPE) is becoming increasingly broad, from emergency and emergency medical teams that go to patients with suspected COVID-19, to specialized covid hospitals. **Aim.** Identification of features in the operation of PPE in a strict anti-epidemic regime and development of recommendations on the use of PPE to improve the efficiency of medical professionals. **Materials and methods.** In the period from April to May 2020 in the field hospital of the Association of Alpine shooters at the exhibition centre, FIERA DI BERGAMO Italian Republic (hereinafter – the hospital), 8 medical and nursing teams, each of them included the doctors – epidemiologist, anesthesiologist-resuscitation, general practitioner, and nurse anesthetist (total number 32 professionals) conducted relevant sanitary-antiepidemic (preventive) and treatment-and-prophylactic interventions among patients with clinical manifestations of COVID-19. **Conclusion.** As a result of using a whole range of disposable PPE of various modifications, the features and disadvantages

\* Для переписки: Юманов Александр Петрович, к. м. н., доцент кафедры управления военным здравоохранением филиала Военно-медицинской академии имени С.М.Кирова, 107392, г. Москва, ул. Малая Черкизовская. д. 7. +7 (995) 900-20-74, yuman-1980@yandex.ru. ©Кузин А. А. и др.

\*\* For correspondence: Yumanov Alexandr, Cand. Sci. (Med.), associate professor of the department of military health management of the branch of Military medical Academy, 107392, Moscow, M. Cherkizovskaya 7. +7 (995) 900-20-74, yuman-1980@yandex.ru. ©Kuzin AA et al.



of their operation in the field were established. The main recommendations for using PPE when working with patients infected with SARS-CoV-2 are formulated.

**Keywords:** strict anti-epidemic regime, personal protective equipment, SARS-CoV-2, biological contamination, «red zone», sanitary and anti-epidemic (preventive) interventions

No conflict of interest to declare.

**For citation:** Kuzin AA, Yumanov AP, Degtyarev AA, et al. Features of the Use of Personal Protective Equipment in the Foci of a New Coronavirus Infection. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2020;19(6):4–7 (In Russ.). <https://doi:10.31631/2073-3046-2020-19-6-4-7>.

## Введение

В результате телефонного разговора, состоявшегося между президентом России и премьер-министром Италии в конце марта 2020 г., высшим политическим руководством Российской Федерации было принято решение о начале военно-медицинской миссии в Итальянской Республике. Самолетами военно-транспортной авиации Минобороны России сводный отряд военных медиков был доставлен на авиабазу ВВС Италии «Практик де Маре», расположенную в 30 километрах юго-западнее Рима. В ходе переговоров с итальянской стороной было достигнуто соглашение о порядке работы итальянских и российских специалистов в области Ломбардия, где ситуация с COVID-19 на тот момент была тяжелее всего не только в Италии, но и по сравнению с тем, что происходило в мире.

Вся совместная работа проводилась с выполнением требований строгого противоэпидемического режима, подразумевавшего работу в «красной зоне», где находились люди не только с подозрением на заболевание новой коронавирусной инфекцией, но и больные, активно выделяющие во внешнюю среду вирус SARS-CoV-2.

Параллельно с лечебно-диагностической работой в полевом госпитале Ассоциации альпийских стрелков на базе выставочного центра FIERA DI BERGAMO Итальянской Республики (далее – госпиталь), была оказана методическая и практическая помощь по организации и проведению санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий в пансионатах и домах престарелых провинций Бергамо и Брешия, расположенных в области Ломбардия Итальянской Республики.

**Цель работы** – оценить средства индивидуальной защиты, что использовались при оказании помощи пациентам с клиническими проявлениями COVID-19, и дать рекомендации по их совершенствованию.

## Материалы и методы

Специалисты использовали в соответствии с требованиями международных рекомендаций и исследований ученых разных стран средства индивидуальной защиты (СИЗ) [1,2]. В их число входили очки защитные российского и китайского производства, респираторы медицинские типа

«СПИРО-102», «СПИРО-302», «3М» (российское производство), различные респираторы и защитные экраны (визоры) (китайское производство), перчатки медицинские латексные и безлатексные различного производства.

Для защиты тела и кожных покровов во время повседневной деятельности специалисты применяли следующие СИЗ:

- устройство (костюм) защитное противочумное «Кварц-1М» (российское производство);
- комбинезон защитный с капюшоном одноразовый (российское производство);
- костюм врача-инфекциониста (российское производство);
- различные комбинезоны защитные с капюшоном одноразовые (китайское производство).

Вышеперечисленные СИЗ, кроме костюма «Кварц-1М», являются одноразовыми. Степень их защиты позволяет пребывать в среде, загрязненной микроорганизмами I–II групп патогенности.

Санитарно-противоэпидемические и лечебно-профилактические мероприятия осуществлялись в более чем 60 пансионатах и домах престарелых, а также в круглосуточном режиме в госпитале, силами 8 врачебно-сестринских бригад, каждая из которых включала врача-эпидемиолога, врача анестезиолога-реаниматолога, врача-терапевта и медицинскую сестру анестезиологического профиля (всего 32 специалиста).

Продолжительность смены одной врачебно-сестринской бригады составляла не менее 8 часов, что подразумевало нахождение человека в СИЗ в течение 8 часов непрерывно, при отсутствии возможности употреблять пищу и воду, а также справлять естественные потребности. За время работы опыт применения одноразовых СИЗ составил около 6000 часов, что позволило выявить характерные особенности и недостатки при применении вышеуказанных СИЗ.

## Результаты и обсуждение

Во время работы врачей и медицинских сестер в «красной зоне» госпиталя в обязательном порядке использовались СИЗ [1–3 3–5]. Применение СИЗ было необходимо из-за прямой угрозы заражения и использовалось таким же образом, как и в любом очаге биологического заражения, где

работа без средств защиты и респираторов запрещена [6,7].

При использовании многоразового костюма «Кварц-1М» подразумевается своевременная замена специальных фильтров ФСУ-МБ, которые по завершении работы должны подвергаться автоклавированию (лимит, указанный производителем, составляет 10 циклов). Это создавало неудобство при их использовании, поскольку автоклавирование фильтров требовало наличия соответствующего оборудования и специалистов, обученных работе с ним. Остальные составляющие многоразового костюма «Кварц-1М» (маска, защитный комбинезон и бахилы), в соответствии с инструкцией по применению, должны подвергаться обработке посредством замачивания в дезинфицирующих растворах, что также оказалось непрактичным в условиях, приближенным к полевым.

Использование одноразовых СИЗ различных модификаций выявило следующие особенности и недостатки в процессе их эксплуатации:

1. Зачастую возникала необходимость их существенной подгонки к размеру тела специалиста. Имеющийся опыт показал, что расчет потребности СИЗ в соответствии с размерами требует дополнительных организационных решений, при этом необходимость использования СИЗ строго по размеру тела специалистов играла ключевую роль. Так, попытка надевания элементов защиты с меньшими размерами приводила либо к повреждению элементов защиты и, соответственно, к возможной контаминации специалиста, либо к повреждению кожных покровов в результате постоянного трения. Использование СИЗ, превышающих требуемый размер, также приводило к нарушению движений и наличию ощущений постоянного дискомфорта, кроме того, это затрудняло подгонку элементов СИЗ друг к другу.

В дополнение к перечисленным недостаткам можно отметить, что использование элементов СИЗ непоходящего размера также нарушает эргономику действий специалиста на рабочем месте и не позволяет в полной мере выполнять свои функциональные обязанности.

2. Материалы, из которых изготовлены СИЗ, позволяют избежать контаминации кожи и слизистых оболочек специалиста биологическими агентами. Однако это же обстоятельство способствует нарушению теплообмена специалистов из-за невозможности отвода избытка тепла, что приводит к повышенному потоотделению в течение всей рабочей смены. Появляющийся при этом дискомфорт приводит к повышенной утомляемости и рассеянному вниманию специалиста. Все перечисленные факторы могут приводить к ошибкам как при выполнении работы, так и во время снятия элементов СИЗ на выходе из «красной зоны». Дискомфортные ощущения на фоне пониженной концентрации внимания

могут в итоге приводить к бессознательным попыткам специалиста избавиться от элементов СИЗ в «красной зоне».

К дополнительному фактору, который мешает полноценно выполнять функциональные обязанности, можно отнести наличие капюшона в комплектации комбинезона СИЗ, который, закрывая органы слуха, может затруднять передачу звуковой информации.

3. Использование раствора глицерина для обработки внутренней поверхности защитных очков против запотевания показало свою неэффективность, так как по прошествии 2–3 часов работы запотевание стекол не прекращалось, что приводило к сужению обзора специалиста на 20–30%. В рамках практического применения более эффективным оказалось применение пены для бритья.

4. Практика использования СИЗ показала, что в помещениях для надевания и снятия СИЗ требуется постоянное нахождение квалифицированного специалиста. Наличие такого специалиста необходимо для контроля полноты и корректности надевания элементов СИЗ специалистами и, при необходимости, оказания помощи. Такая работа в помещении для снятия СИЗ абсолютно необходима, так как в конце рабочей смены утомление и дискомфорт специалистов зачастую приводят к грубым ошибкам при снятии СИЗ и, как следствие, к риску возможной контаминации биологическими агентами.

5. К особенностям использования защитных перчаток и бахил можно отнести то, что в большинстве случаев требовалась их дополнительная фиксация на конечностях при помощи бумажной липкой ленты, так как манжеты внешней (второй) пары перчаток неплотно прилегали к рукавам комбинезона СИЗ, а голенища бахил в процессе работы постоянно соскальзывали с голени специалистов и приводили к постоянному спотыканию. Однако при этом липкая лента в дальнейшем значительно затрудняла снятие бахил и наружной пары перчаток, что могло привести к нарушению правил снятия элементов СИЗ.

6. Длительное ношение респираторов и очков приводило к различным повреждениям кожных покровов специалистов (контактные дерматиты, микроповреждения, потертости и др.), особенно в местах плотного контакта с СИЗ (переносица, щеки, ушные раковины). Долгое нахождение в респираторе к тому же давало ощущение недостатка кислорода, приводило к постоянной повышенной влажности под маской, что зачастую побуждало некоторых коллег к неосознанному порыву их снять.

На основании опыта, полученного при использовании СИЗ в различных условиях эксплуатации, можно сформулировать следующие основные

рекомендации по использованию СИЗ при работе с больными, инфицированными SARS-CoV-2:

1. Специалисты, работающие в «красной зоне», должны иметь комплект СИЗ соответствующего размера (по размеру) в достаточном количестве.
2. Следует обратить особое внимание производителей защитных костюмов на необходимость использования материалов из «дышащих» тканей, пропускающих воздух в одну сторону (от тела наружу), не травмирующих кожу, с усовершенствованными элементами крепления СИЗ.
3. Администрации лечебных организаций рекомендуется регламентировать график работы персонала в условиях повышенной физической и психологической нагрузки с соответствующим обеспечением не менее одного перерыва в рабочую смену (через 4 часа работы).
4. В рамках организации работы в помещениях для надевания и снятия СИЗ необходимо обеспечить обязательный контроль данной процедуры с участием квалифицированного специалиста.

### Заключение

Работа врачей и медицинских сестер в составе сводного отряда Вооруженных Сил Российской Федерации в Итальянской Республике позволила накопить практический опыт по проведению санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий при пандемии COVID-19, диагностике и лечению пациентов с новой коронавирусной инфекцией, а также особенностям применения СИЗ.

Регулярное осуществление перманентного мониторинга выполнения мероприятий строгого противоэпидемического режима, совместные обходы с итальянскими специалистами «красной зоны», помещений для надевания и снятия СИЗ, помещений проведения полной санитарной обработки, контроль полноты и корректности надевания элементов СИЗ позволили своевременно выявлять, корректировать и устранять недочеты. В результате система защиты персонала дополнялась и совершенствовалась не только в отношении применения СИЗ, но и в организации работы в целом.

Вся проделанная работа позволила в полной мере обезопасить российских врачей и медицинских сестер от внутрибольничного заражения новой коронавирусной инфекцией.

### Литература

1. Home care for patients with COVID-19 presenting with mild symptoms and management of their contacts: interim guidance. Geneva: World Health Organization; 2020. Доступно на: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331473>.
2. Advice on the use of masks in the community, during home care, and in health care settings in the context of COVID-19: interim guidance. (accessed 27 February 2020).
3. Письмо Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека № 02/6475-2020-32 от 9 апреля 2020 года «Об использовании средств индивидуальной защиты».
4. Буянов В. В., Колесников Н. В., Супрун И. П. Создание системы средств защиты для персонала микробиологических и вирусологических лабораторий. Гос. науч. центр. Гос. науч.-исслед. ин-т биол. приборостроения. Черноголовка, 2000:188. ISBN 5-201-10403-7.
5. Временное руководство по рациональному использованию средств индивидуальной защиты от коронавирусной болезни (COVID-19) 27 февраля 2020 г. NFPA 1999 Standard on Protective Clothing and Ensembles for Emergency Medical Operations (Стандарт на защитную одежду и комплекты для неотложной медицинской помощи).
6. Временное руководство ВОЗ от 06.04.2020 г. «Рациональное использование средств индивидуальной защиты от коронавирусной болезни (COVID-19) и рекомендации при острой нехватке» (вместе с «Исследованиями по методам обработки медицинских масок и респираторов»).
7. Janssen L, Zhuang Z, Shaffer R. Criteria for the collection of useful respirator performance data in the workplace. // J Occup Environ Hyg. 2014; 11(4):218–26. doi:10.1080/15459624.2013.852282.

### References

1. Home care for patients with COVID-19 presenting with mild symptoms and management of their contacts: interim guidance. Geneva: World Health Organization; 2020 (accessed 27 February 2019).
2. Advice on the use of masks in the community, during home care, and in health care settings in the context of COVID-19: interim guidance (accessed 27 February 2020).
3. Letter of the Federal service for supervision of consumer rights protection and human welfare no. 02/6475-2020-32 from April 9, 2020 «On the use of personal protective equipment».
4. Buyanov V. V., Kolesnikov N. V., Suprun I. P. Creation of a system of protective equipment for personnel of microbiological and virological laboratories. State scientific center. in-t Biol. instrument making. Chernogolovka. 2000:188. ISBN 5-201-10403-7.
5. Interim guidance on the rational use of personal protective equipment against coronavirus disease (COVID-19) February 27, 2020 NFPA 1999 Standard on Protective Clothing and Ensembles for Emergency Medical Operations (Standard for protective clothing and kits for emergency medical care).
6. WHO interim guidance from 06.04.2020 «Rational use of personal protective equipment against coronavirus disease (COVID-19) and recommendations for acute shortages» (together with «Research on treatment methods for medical masks and respirators»).
7. Janssen L, Zhuang Z, Shaffer R. Criteria for the collection of useful respirator performance data in the workplace. J Occup Environ Hyg. 2014;11(4):218–26. doi:10.1080/15459624.2013.852282.

### Об авторах

- **Александр Александрович Кузин** – д. м. н., доцент, доцент кафедры общей и военной эпидемиологии Военно-медицинской академии имени С. М. Кирова, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, дом 6. +7 (911) 902-12-14, paster-spb@mail.ru.
- **Александр Петрович Юманов** – к. м. н., доцент кафедры управления военным здравоохранением филиала Военно-медицинской академии имени С. М. Кирова, 107392, Москва, ул. Малая Черкизовская, д. 7. +7 (995) 900-20-74, yuman-1980@yandex.ru. ORCID - 0000-0001-8516-4546.
- **Алексей Александрович Дегтярев** – старший врач-эксперт планового отделения организационно-планового отдела Главного центра государственного санитарно-эпидемиологического надзора (специального назначения) Минобороны России. +7 (999) 865-29-31, alexey.degtyaryoff@gmail.com.
- **Геннадий Геннадиевич Еремин** – к. м. н., заместитель начальника НИЦ (экспертного, химических и биологических угроз) 48 центрального научно-исследовательского института Минобороны России +7 (995) 100-77-03, eremingg@bk.ru.

Поступила: 24.11.2020. Принята к печати: 14.12.2020.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

### About the Authors

- **Alexander A. Kuzin** – Dr. Sci. (Med.), associate Professor, associate Professor of the Department of General and Military Epidemiology of Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia. +7 (911) 902-12-14, paster-spb@mail.ru.
- **Alexandr P. Yumanov** – Cand. Sci. (Med.), associate Professor of the Department of Military Health Management of the Branch of Military medical Academy, 7 Malaya Cherkizovskaya, Moscow, 107392, Russia. +7 (995) 900-20-74, yuman-1980@yandex.ru. ORCID - 0000-0001-8516-4546.
- **Alexey P. Degtyarev** – senior medical expert of the Organizational and Planning Department of the Main Center for State Sanitary and Epidemiological Surveillance (special purpose) of Ministry of Defense of the Russian Federation, +7 (999) 865-29-31, alexey.degtyaryoff@gmail.com.
- **Gennady G. Eremin** – Cand. Sci. (Med.), Deputy Head of the Research Center (expert, chemical and biological center) of the 48 Central Research Institute of the Ministry of Defense of the Russian Federation/ +7 (995) 100-77-03, eremingg@bk.ru.

Received: 24.11.2020. Accepted: 14.12.2020.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0



<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-6-8-17>

## Параметры эпидемии гриппа в России в сезон 2019–2020

Л. С. Карпова\*, Т. П. Столярова, Н. М. Поповцева

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

### Резюме

**Актуальность.** Для раннего распознавания начала и оценки интенсивности эпидемии в Национальном центре по гриппу кроме недельных эпидемических порогов используются дополнительные критерии: базовые линии и пороги интенсивности эпидемии. **Цель.** Охарактеризовать параметры эпидемии гриппа в Российской Федерации в сезоне 2019–2020 гг. и дать оценку интенсивности двух последних эпидемий и эффективности базовых линий и порогов интенсивности. **Материалы и методы.** Использована база данных НИИ гриппа о еженедельной заболеваемости, госпитализации, летальных исходах от гриппа и ОРВИ в городах – опорных базах Национального центра по гриппу. Анализ ситуации по гриппу основан на сравнении текущей заболеваемости гриппом и ОРВИ с недельными эпидемическими пороговыми линиями. Сравнительная оценка интенсивности последних двух эпидемий гриппа была проведена с использованием порогов интенсивности, вычисленных методом движущихся эпидемий (МЭМ). **Результаты.** Охарактеризованы основные параметры эпидемии гриппа 2019–20 гг. по сравнению с предыдущей. Отмечен рост заболеваемости клинически диагностированным «гриппом» в предэпидемический период, раннее начало обеих эпидемий и достижение пика на 6-й календарной неделе. В этом сезоне эпидемия началась среди школьников, затем среди взрослых, а в прошлом – среди взрослого населения, заболеваемость детей 0–2 лет была ниже порогов в обе эпидемии. В этом сезоне средняя продолжительность эпидемии и заболеваемость в городах были больше среди школьников и взрослых, а за весь период эпидемии по стране заболеваемость была выше во всех возрастных группах. В этом сезоне эпидемия началась в Северо-Кавказском федеральном округе, интенсивность ее была среднего и низкого уровня, в прошлом началась одновременно в Сибирском, Уральском и Северо-Кавказском округах, и интенсивность ее была очень высокой (в Северо-Кавказском) и высокой (в Сибирском ФО) и среднего уровня в шести округах. Интенсивность и продолжительность эпидемий, в округах с ранним началом, были больше (в Северо-Кавказском и Сибирском ФО). Обе эпидемии в стране были средней интенсивности, но летальных исходов от гриппа было меньше в последнюю эпидемию. **Заключение.** Сравнительная характеристика эпидемий с использованием базовых линий и порогов интенсивности, позволила выявить особенности эпидемического процесса в сезоны 2018–19 и 2019–20 гг.: раннее начало обеих эпидемий; заметный рост заболеваемости гриппом до начала эпидемий; снижение интенсивности эпидемий и летальности от гриппа; различия эпидемического процесса в федеральных округах. Подтверждена эффективность использования дополнительных критериев при анализе эпидемии гриппа в России и в этом сезоне. В обе эпидемии недельные эпидемические пороги заболеваемости гриппом и ОРВИ были более чувствительными при определении старта эпидемии, а окончания, наоборот – базовые линии, а базовые линии заболеваемости и госпитализации с диагнозом «грипп» определяли начало и окончание эпидемии еще точнее.

**Ключевые слова:** заболеваемость, грипп, ОРВИ, базовые линии, недельные эпидемические пороги

Конфликт интересов не заявлен.

**Для цитирования:** Карпова Л. С., Столярова Т. П., Поповцева Н. М. Параметры эпидемии гриппа в России в сезон 2019–2020. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2020;19(6):8–17. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-6-8-17>.

### Благодарность

Приносим искреннюю благодарность сотрудникам Территориальных Управлений Роспотребнадзора за плодотворное сотрудничество.

### Parameters of the Influenza Epidemic in Russia in the 2019–2020 Season

LS Karpova\*\*, TP Stolyarova, NM Popovtseva

Smorodintsev Research Institute of Influenza, Saint-Petersburg

### Abstract

**Relevance.** The National influenza center uses additional criteria: baselines and thresholds for epidemic intensity for early recognition of the onset and assessment of epidemic intensity. **Aim.** To characterize the parameters of the flu epidemic in the Russian Federation in the 2019–2020 season and assess the intensity of the last 2 epidemics and the effectiveness of baselines and intensity thresholds.

\* Для переписки: Карпова Людмила Серафимовна, д. м. н., заведующая лабораторией НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева. +7 (812) 499-15-33, [epidlab@influenza.spb.ru](mailto:epidlab@influenza.spb.ru). ©Карпова Л. С. и др.

\*\* For correspondence: Karpova Ludmila Serafimovna, Dr. Sci. (Med.), head of laboratory of Smorodintsev Research Influenza Institute. +7 (812) 499-15-33, [epidlab@influenza.spb.ru](mailto:epidlab@influenza.spb.ru). ©Karpova LS et al.

**Materials and methods.** The database of the research Institute of influenza on weekly morbidity, hospitalization, deaths from influenza and ARVI in the cities-reference bases of the National center for influenza was used. The analysis of the flu situation is based on comparing the current incidence of influenza and ARVI with weekly epic thresholds and baselines. A comparative assessment of the intensity of the last 2 influenza epidemics was carried out using intensity thresholds calculated by the moving epidemic method (MEM). **Results.** The main parameters of the 2019–20 influenza epidemic compared to the previous one are described. There was an increase in the incidence of clinically diagnosed «influenza» in the pre-epidemic period and the early onset of both epidemics and reaching a peak in the 6th calendar week. This season, the epidemic started among school children, then among adults, and in the past among the adult population, the incidence of children 0–2 years old was below the thresholds in both epidemics. This season, the average duration of the epidemic and the incidence in cities were higher among school children and adults, and over the entire period of the epidemic, the incidence was higher in all age groups across the country. This season, the epidemic started in the North Caucasus Federal district, its intensity was medium and low, in the past – it started simultaneously in the Siberian, Ural and North Caucasus districts, and its intensity was very high (in the North Caucasus) and high (in the Siberian Federal district) and the average level of 6 districts. The intensity and duration of epidemics were higher in districts with an early onset (in the North Caucasus and Siberian Federal districts). Both epidemics in the country were of moderate intensity, but there were fewer deaths from influenza in the last epidemic. **Conclusion.** Comparative characteristics of epidemics using baselines and intensity thresholds allowed us to identify the features of the epidemic process in the seasons 2018–19 and 2019–20: the earlier onset of both epidemics; a noticeable increase in the incidence of influenza before the beginning of epidemics; a decrease in the intensity of epidemics and mortality from influenza; features of the epidemic process in Federal districts. The effectiveness of using additional criteria in the analysis of the influenza epidemic in Russia in this season has been confirmed. In both epidemics, the weekly epidemic thresholds for influenza and ARVI were more sensitive when determining the start of the epidemic, and the end of it, on the contrary, were baselines, and the baselines of morbidity and hospitalization with a diagnosis «influenza» determined the beginning and end of the epidemic even more precisely.

**Keywords:** influenza, ARVI, morbidity, baseline data, weekly epidemic thresholds

No conflict of interest to declare.

**For citation:** Karpova LS, Stolyarova TP, Popovtseva NM. Parameters of the Influenza Epidemic in Russia in the 2019–2020 Season. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2020;19(6):8–17 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-6-8-17>.

#### Acknowledgment

We are sincerely grateful to the Territorial Departments of Rospotrebnadzor for fruitful cooperation.

#### Введение

Раннее распознавание начала эпидемии в стране и ее отдельных федеральных округах (ФО) имеет большое значение для своевременного введения противоэпидемических мероприятий в стране в целом и в регионах. Поэтому в системе надзора за гриппом Национального центра по гриппу, кроме недельных эпидемических порогов, используются дополнительные критерии для определения начала эпидемии и ее интенсивности, принятые в Европейской системе надзора за гриппом.

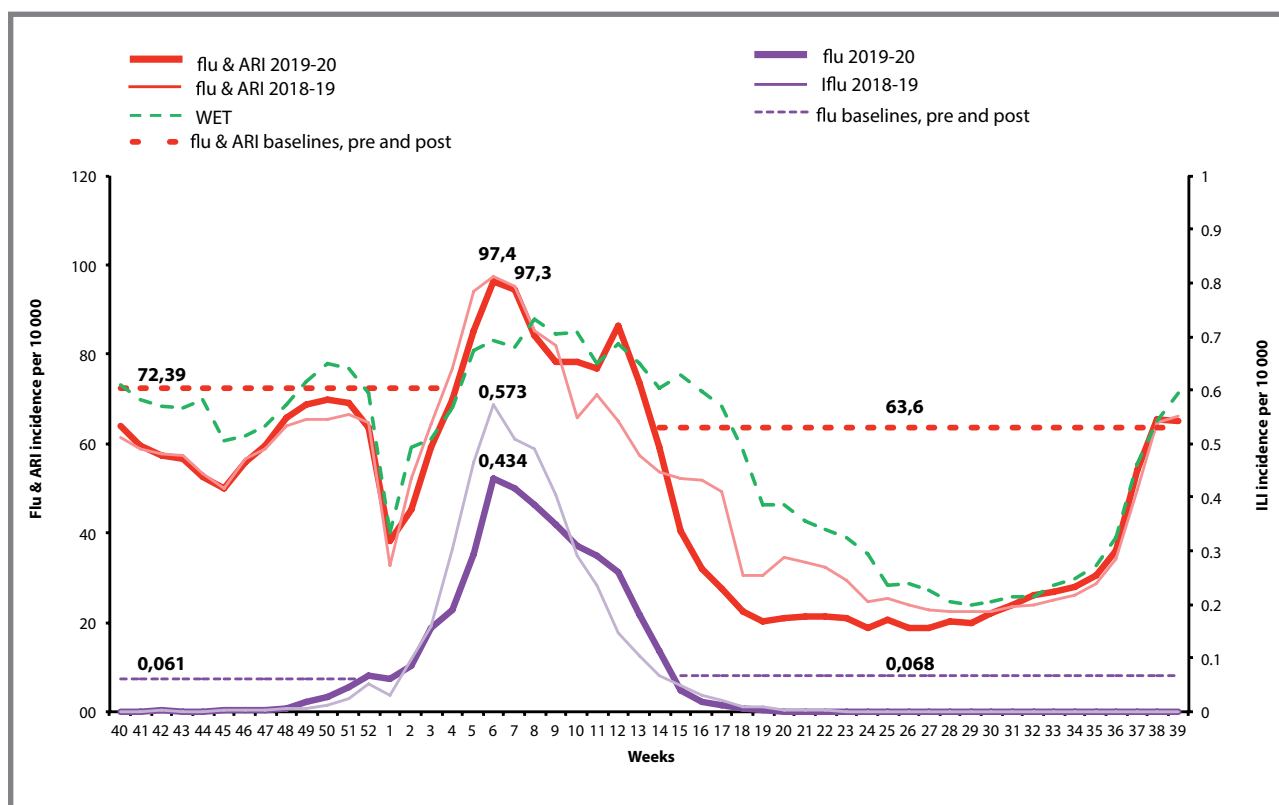
**Цель исследования** – охарактеризовать параметры эпидемии гриппа в Российской Федерации в эпидемическом сезоне 2019–2020 гг. и дать оценку ее интенсивности, по сравнению с предыдущим сезоном 2018–2019 гг. с использованием базовых линий и порогов интенсивности.

#### Материалы и методы

Для оценки ситуации по гриппу в России использована база данных НИИ гриппа о еженедельной заболеваемости, госпитализации, летальных исходах от гриппа и ОРЗ в различных возрастных группах населения наблюдаемых городов (61 город), расположенных в восьми федеральных округах Российской Федерации. Оценка ситуации по гриппу основана на сравнении текущей заболеваемости гриппом и ОРВИ в каждом городе

с рассчитанными для них недельными эпидемическими пороговыми для возрастных групп и всего населения [Методика расчета эпидемических порогов по гриппу и острым респираторным вирусным инфекциям по субъектам Российской Федерации Методические рекомендации МР 3.1.2.0118-17 Москва, 2017 Разработаны: ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России (Васин А.В., Цыбалова Л.М., Карпова Л.С.); Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Ежлова Е.Б., Мельникова А.А., Фролова Н.В.); Утверждены Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации А. Ю. Поповой 28 сентября 2017 года]. В качестве дополнительных критериев старта и окончания эпидемии определены базовые линии суммарной заболеваемости гриппом и ОРВИ и отдельно гриппом по клиническим признакам и базовые линии госпитализации с диагнозом «грипп» и «ОРВИ» в сумме и отдельно «грипп» населения в целом и в отдельных возрастных группах. Для оценки интенсивности эпидемий рассчитаны пороги интенсивности по показателям заболеваемости и госпитализации в отдельных возрастных группах и для населения в целом. Кроме того, рассчитаны базовые линии заболеваемости гриппом и ОРВИ и пороги интенсивности по этому показателю для населения в целом и отдельных возрастных групп каждого из восьми федеральных округов.

**Рисунок 1. Сравнение заболеваемости гриппом и ОРВИ и гриппом в сезон 2019–2020 годов и предыдущем**  
**Figure 1. Monitoring of flu &ARI incidence and flu incidence in season 2019-2020 and in the previous season**



Сравнительная оценка интенсивности последних двух эпидемий гриппа в России была проведена с использованием порогов интенсивности и базовых линий, вычисленных методом движущихся эпидемий (МЭМ) [1,2].

### Результаты и обсуждение

В эпидсезон 2019–2020 гг. постепенный рост заболеваемости гриппом и ОРВИ при спорадической детекции вирусов гриппа А различных подтипов наблюдали от начала сезона. Заболеваемость превысила недельные эпидемические пороги по стране в целом на 4-й календарной неделе 2020 г. (20–26.01.2020), а базовую линию – критерий, рассчитанный по рекомендациям Европейское бюро ВОЗ, – на 5-й календарной неделе 2020 г. (27.01–02.02.2020) (рис. 1).

Очевидно, что необходимы дополнительные критерии для уточнения начала эпидемии. С этой целью проведена оценка критерия превышения базовой линии заболеваемости гриппом, которая составила на данный сезон 0,061 на 10 тыс. населения. Базовая линия заболеваемости гриппом была превышена на 9,8% намного раньше, уже на 52-й календарной неделе 2019 (23–29.12.2019), оставаясь выше на 2-й календарной неделе 2020 г. и дальше.

Пик эпидемии зарегистрирован на 6-й календарной неделе 2020 г. (03–09.02.2020), как по данным суммарной заболеваемости гриппом и ОРВИ, так и по заболеваемости гриппом.

Заболеваемость гриппом и ОРВИ, начиная с 7–8-й недели, пошла на снижение и опустилась ниже постэпидемической базовой линии (63,6 на 10 тыс. населения) на 14-й неделе 2020 г. (30.03–5.04.2020). Относительно ранее используемого критерия недельных эпидемических порогов, меняющегося от недели к неделе, заболеваемость опустилась ниже порога уже на 9-й неделе, но превышала недельный эпидемический порог еще на 12-й неделе (86,5 против 82,4%).

Продолжительность эпидемии в стране, оцененная по пересечению порогов заболеваемости гриппом и ОРВИ (с 4-й по 12-ю недели) и базовой линии (с 5-й по 13-ю недели 2020 г.) составила 9 недель. Продолжительность эпидемии, оцененная по пересечению заболеваемости гриппом ее базовой линии, оказалась более длительной с 52-й по 13-ю неделю (14 недель) по сравнению с показателем суммарной заболеваемости гриппом и ОРВИ (9 недель). Таким образом, базовая линия заболеваемости гриппом оказалась более чувствительным показателем начала эпидемии, чем базовая линия суммарной заболеваемости гриппом и ОРВИ.

Продолжительность эпидемии по превышению эпидемических порогов в городах в среднем составила по населению в целом 7,5 недели, в том числе среди детей 0–2 лет – 5,4 недели, 3–6 лет – 6,0 недель, 7–14 лет – 6,3 недели и среди взрослых (старше 15 лет) – 8,3 недели (табл. 1). В период превышения эпидемических порогов в городах заболели гриппом и ОРВИ в среднем 7,2% всего

**Таблица 1. Параметры эпидемий в России в сезон 2018–19 гг. и 2019–20 гг. (61 город)**  
**Table 1. Parameters of epidemics in Russia in the season 2018–19 and 2019–20 (61 cities)**

Сравниваемые показатели Compared indicators		Эпидемические сезоны Epidemic seasons	
		A(H1N1)pdm09 A(H3N2)	A(H1N1)pdm09 B
		2018–2019	2019–2020
Сроки эпидемий в стране (в кал. неделях) и их продолжительность (недели) Dates of epidemics in the country (in cal. weeks) and their duration (weeks)		02–12 2019 (11)	02–14-2020 (13)
Заболееваемость гриппом и ОРВИ населения на неделе пика эпидемии (%) The incidence of influenza and ARVI in the population at the week of the peak of the epidemic (%)		0,97 6 неделя calendar week	0,96 6 неделя calendar week
Число городов, вовлеченных в эпидемию, по возрастным группам (%) The number of cities involved in the epidemic by age group (%)	все население total population	53 – 86,9%	51 – 83,6%
	0–2 years	18 – 29,5%	8 – 12,1%
	3–6 years	40 – 65,6%	35 – 57,4%
	7–14 years	43 – 70,5%	47 – 77,0%
	15 and old	47 – 77,0%	50 – 81,96%
Средняя продолжительность эпидемий в городах (недели) Average duration of epidemics in cities (weeks)	все население total population	6,4	7,5
	0–2 years	6,8	5,4
	3–6 years	5,8	6,0
	7–14 years	5,3	6,3
	15 and old	6,1	8,3
Средняя заболеваемость гриппом и ОРВИ в границах эпидемии в городах (%) Average incidence of influenza and ARVI within the epidemic in cities (%)	все население total population	6,8	7,2
	0–2 years	41,5	25,7
	3–6 years	35,7	31,1
	7–14 years	15,5	17,6
	15–64 years	3,4	4,0
Средняя заболеваемость гриппом и ОРВИ за период эпидемии по стране (%) Average incidence of influenza and ARVI during the epidemic in the country (%)	все население total population	9,1	10,2
	0–2 years	42,6	45,9
	3–6 years	47,9	51,2
	7–14 years	22,0	26,5
	15–64 years	4,3	5,2
% госпитализированных с гриппом и ОРВИ от числа заболевших / и от численности населения (за период эпидемии по стране) % of hospitalized with influenza and ARVI from the number of cases / and from the population (for the period of the epidemic in the country)	все население total population	3,4/0,3	2,6/0,3
	0–2 years	8,4/2,5	5,2/2,2
	3–6 years	3,8/1,1	2,1/1,0
	7–14 years	2,9/0,4	1,7/0,4
	15–64 years	2,9/0,1	2,3/0,1
65 and old	7,2/0,09	2,5/0,06	



Сравниваемые показатели Compared indicators		Эпидемические сезоны Epidemic seasons	
		A(H1N1)pdm09 A(H3N2)	A(H1N1)pdm09 B
		2018–2019	2019–2020
% госпитализированных с диагнозом «грипп» от госпитализированных с гриппом и ОРВИ (за период эпидемии по стране) % of those hospitalized with a diagnosis of influenza from those hospitalized with influenza and ARVI (for the period of the epidemic in the country)	все население total population	19,5	11,3
	0–2 years	10,4	5,1
	3–6 years	16,6	9,3
	7–14 years	18,2	12,5
	15–64 years	35,7	17,2
	65 and old	53,2	19,0
Летальность при гриппе от заболевших гриппом и ОРВИ (за период эпидемии по стране) (на 100 тыс. чел.) Mortality in influenza from people with influenza and ARVI (during the epidemic in the country) (per 100 thousand people)	все население total population	1,24	0,54
	0–2 years	0,13	0,12
	3–6 years	0,26	0,30
	7–14 years	0,34	0,09
	15–64 years	2,28	0,79
	65 and old	7,97	4,01

населения, в том числе детей в возрасте 0–2 лет 25,7% 3–6 – 31,1%, 7–14 – 17,6%, и взрослых в возрасте 15–64 лет – 4,0% и старше 65 лет – 2,2%. За весь период эпидемии в стране заболели гриппом и ОРВИ 10,2% всего населения, в том числе детей в возрасте 0–2 лет – 45,9%, 3–6 лет – 51,2%, 7–14 лет – 26,5% и взрослых в возрасте 15–64 лет – 5,2% и старше 65 лет – 2,4%.

### Географическое распространение эпидемии 2019–2020 гг.

В городах превышение недельных эпидемических порогов началось со 2-й календарной недели (06–12.01.2020) в Астрахани и Волгограде (Южный ФО) (рис. 2). На 4-й календарной неделе пороги были превышены в 11 городах: Казань, Оренбург, Саратов (Приволжский ФО), Курск, Владимир (Центральный ФО), Владивосток, Биробиджан, Якутск (Дальневосточный ФО), Кемерово, Барнаул (Сибирский ФО), Владикавказ (Северо-Кавказский ФО). На 5-й календарной неделе пороги были превышены в 14 городах, локализованных в 5 ФО, затем эпидемия распространилась на ближайшие города. Всего в эпидемию было вовлечено все население 51 города, и еще в 7 городах пороги были превышены только в детских возрастных группах.

Расчет базовых линий для отдельных округов позволил провести анализ последовательности их вовлечения в эпидемический процесс. Еще до начала эпидемии базовые линии были превышены в Северо-Кавказском ФО (с 47-й по 51-ю недели 2019 г.), Сибирском ФО (с 47-й по 52-ю недели

2019 г.) и Уральском ФО (на 49-й и 50-й неделях 2019 г.). Эпидемия началась на 3-й календарной неделе 2020 г. в Северо-Кавказском ФО, на 4-й календарной неделе – в Южном и Сибирском ФО. Базовые линии были превышены на 5-й календарной неделе в Уральском, Приволжском и Центральном ФО, на 6-й календарной неделе – в Дальневосточном и Северо-Западном ФО.

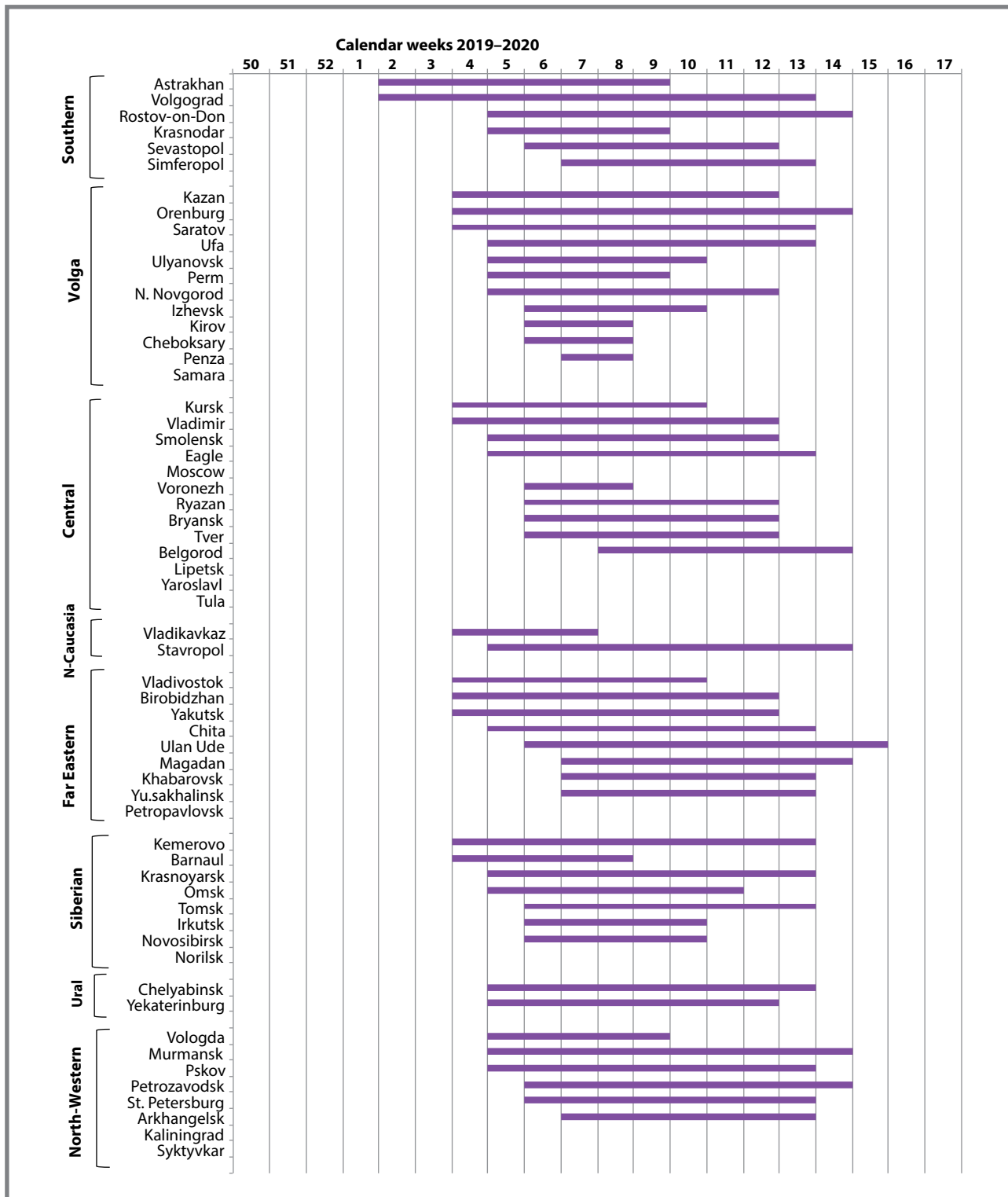
Интенсивность эпидемий на пике была среднего уровня в Северо-Кавказском (96,1 на 10 тыс.), Сибирском (101,7 на 10 тыс.), Уральском (148,1) и Приволжском ФО (103,4 на 10 тыс.) и низкого уровня – в Южном (60,3), Центральном (88,0), Дальневосточном (79,1) и Северо-Западном ФО (119,4).

Продолжительность эпидемии составляла 7 недель в Дальневосточном ФО (с 6-й по 12-ю неделю), 8 недель – в Северо-Западном ФО (с 6-й по 13-ю неделю), 9 недель – в Центральном, Уральском и Приволжском ФО (с 5-й по 13-ю неделю), 11 недель – в Южном и Сибирском ФО (с 4-й по 14-ю неделю) и 12 недель в Северо-Кавказском ФО (с 3-й по 14-ю неделю).

Таким образом, в этом сезоне эпидемия гриппа в России началась в Северо-Кавказском ФО, откуда она и распространилась на другие регионы России. В федеральных округах с ранним началом эпидемии ее интенсивность и продолжительность была наибольшей в Северо-Кавказском (12 недель) и Южном и Сибирском ФО (11 недель).

*Мониторинг суммарной заболеваемости гриппом и ОРВИ по отдельным возрастным группам* показал превышение базовых линий во всех группах

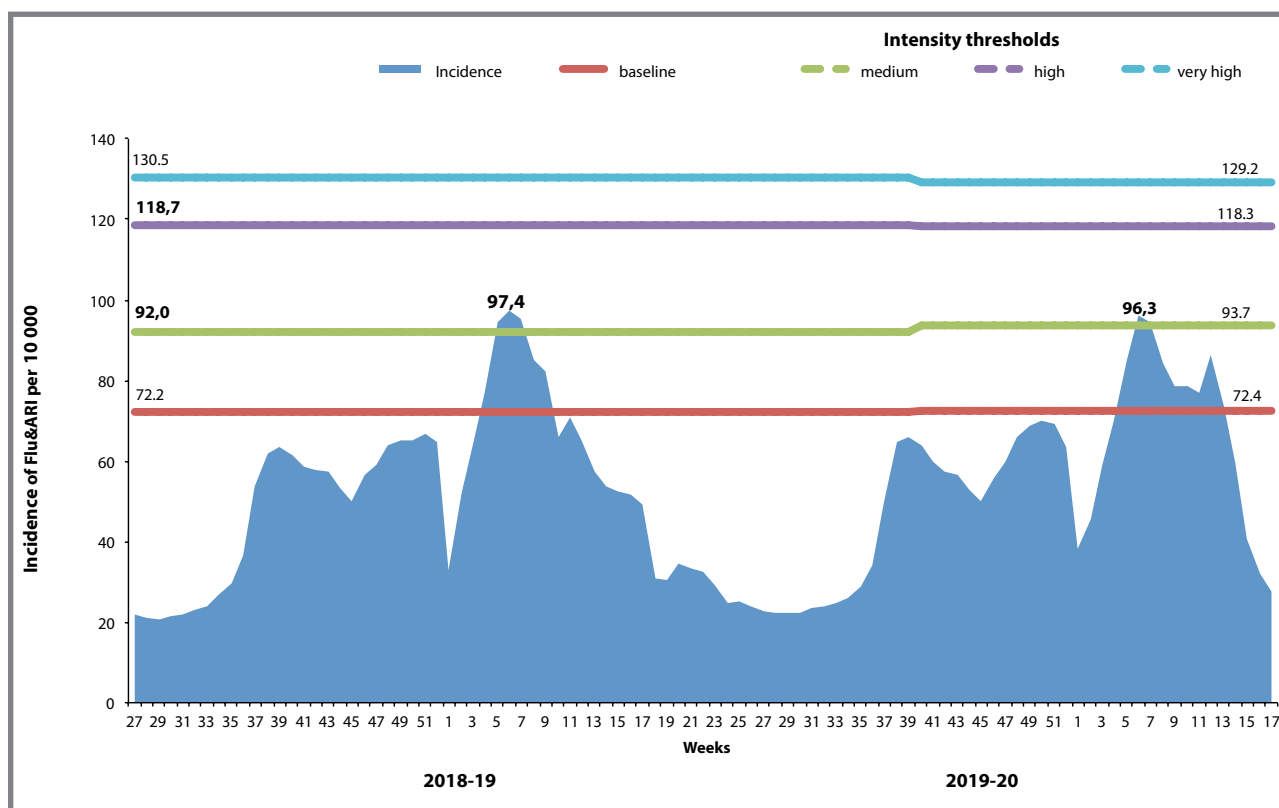
**Рисунок 2. Очередность вовлечения городов в эпидемию 2019–2020 годов (по превышению недельных эпидемических порогов заболеваемости всего населения)**  
**Figure 2. Priority of involvement of cities in the epidemic 2019–2020 (by exceeding weekly epidemic thresholds for the incidence of the entire population)**



населения, за исключением младшей возрастной группы 0–2 лет. Базовые линии были превышены на 4-й неделе 2020 г. (20.01–26.01.2020) в группе лиц старше 15 лет и детей 7–14 лет, а базовая линия в группе детей 3–6 лет – на 5-й календарной неделе 2020 г.

Заболеваемость достигла пика среди детей 0–2, 3–6 и 7–14 лет на 6-й неделе, а среди взрослого населения – на 12-й неделе 2020 г. (44,2 на 10 тыс. населения). Эпидемия закончилась среди детей 3–6 лет и 7–14 лет на 12-й неделе, среди лиц старше 15 лет – на 17-й неделе.

**Рисунок 3. Интенсивность эпидемии гриппа в России в сезон 2019–2020 годов и в предыдущем**  
**Figure 3. Intensity of the influenza epidemic in Russia in the 2019–2020 season and in the previous**



Продолжительность периода превышения базовых линий среди детей 3–6 лет составила 8, 7–14 лет – 9 и взрослого населения – 14 недель.

Сравнение заболеваемости гриппом (клиническая диагностика) в возрастных группах населения показало, что первичный рост заболеваемости среди детей 7–14 лет с превышением базовой линии регистрировали уже на 50-й неделе 2019 г., затем среди лиц старше 15 лет – на 52-й неделе 2019 г., с включением в эпидемию возрастных групп 0–2 и 3–6 лет на 3-й неделе 2020 г. Заболеваемость достигла пика синхронно в разных возрастных группах на 6-й неделе. Показатели заболеваемости гриппом на пике эпидемии были наиболее высокими в возрастных группах детей 0–2 года и 3–6 лет (1,42 и 1,48 на 10 тыс.) по сравнению с возрастными группами 7–14 лет и старше 15 лет (0,98 и 0,28 соответственно).

**Частота госпитализации** с диагнозом «грипп» среди населения в целом превысила базовую линию на 52-й неделе 2019 г.

Пик госпитализации с диагнозом «грипп» был определен на 7-й неделе 2020 г., на следующей неделе после пика заболеваемости гриппом среди детей и взрослых. Пик был ниже и зарегистрирован на одну неделю позже по сравнению с предыдущим сезоном.

За весь период эпидемии среди заболевших гриппом и ОРВИ госпитализировано 2,6% населения, в том числе детей в возрасте 0–2 лет – 5,2%, 3–6 лет – 2,1%, детей 7–14 лет – 1,7% и 2,3%

взрослого населения, из них в возрасте от 15–64 лет – 2,3% и старше 65 лет – 2,5%.

От всех госпитализированных с гриппом и ОРВИ доля госпитализированных с диагнозом «грипп» составляла в среднем 11,3%, в том числе среди 0–2 лет – 5,1%, 3–6 лет – 9,3%, 7–14 – 12,5%, лиц в возрасте 15–64 лет – 17,2% и старше 65 лет – 19,0%. Частота госпитализации больных гриппом и ОРВИ от численности всего населения составила 0,3%, в том числе среди детей 0–2 лет – 2,2%, 3–6 – 1,0%, 7–14 – 0,4%, взрослых – 0,1%, из них в возрасте 15–64 лет – 0,1% и старше 65 лет – 0,06%.

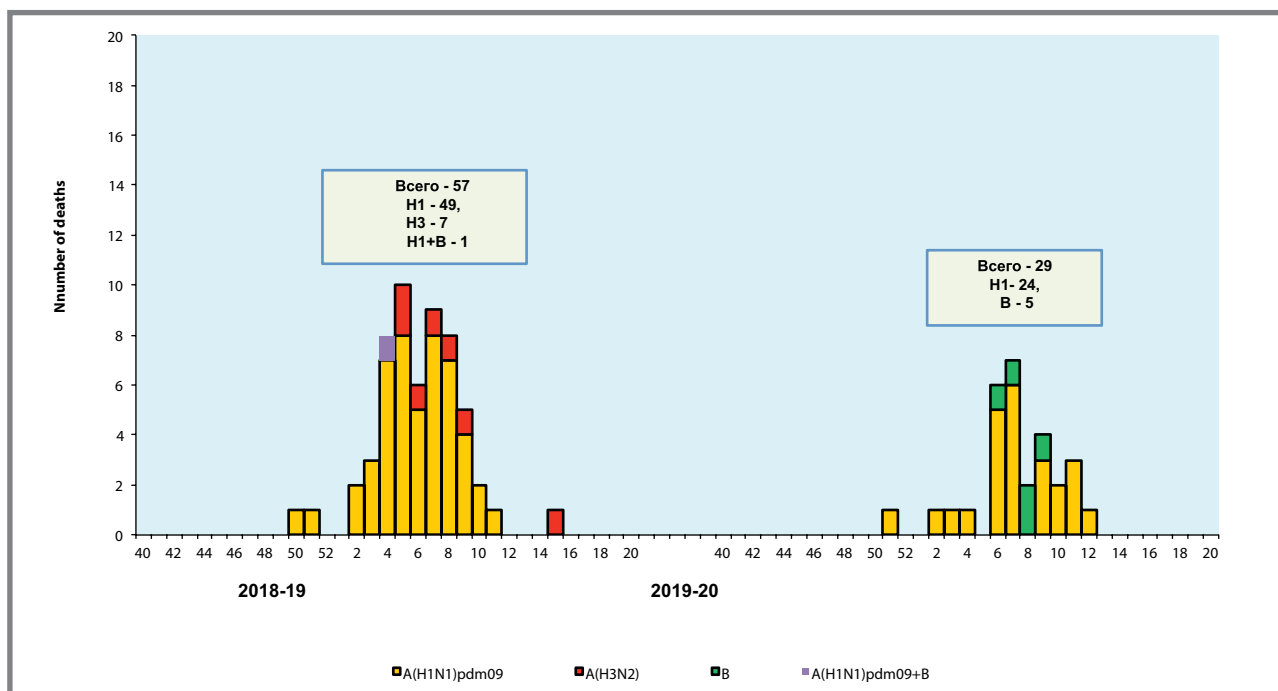
**Интенсивность эпидемии.** По международным критериям, интенсивность эпидемии 2019–2020 гг. в России достигла среднего уровня интенсивности как по показателям заболеваемости гриппом и ОРВИ в сумме (93,7 на 10 тыс.) и отдельно гриппом (0,31 на 10 тыс.), так и по показателям госпитализации с диагнозом «грипп» (0,175 на 10 тыс.). Эпидемия 2019–2020 г., как и предыдущая (2018–2019 г.), была классифицирована как эпидемия средней интенсивности (рис. 3).

#### Летальные исходы

За период сезонного подъема из городов – опорных баз поступили сообщения о 29 летальных исходах от гриппа, лабораторно подтвержденного методом ПЦР (рис. 4). Большинство из них (24 случая) были обусловлены вирусом гриппа A(H1N1) pdm09 и 5 – гриппом В. Один случай

**Рисунок 4. Количество и этиология летальных исходов от гриппа в сезон 2019–2020 годов в сравнении с предыдущим сезоном**

**Figure 4. Number and etiology of influenza deaths in the 2019–2020 season compared to the previous season**



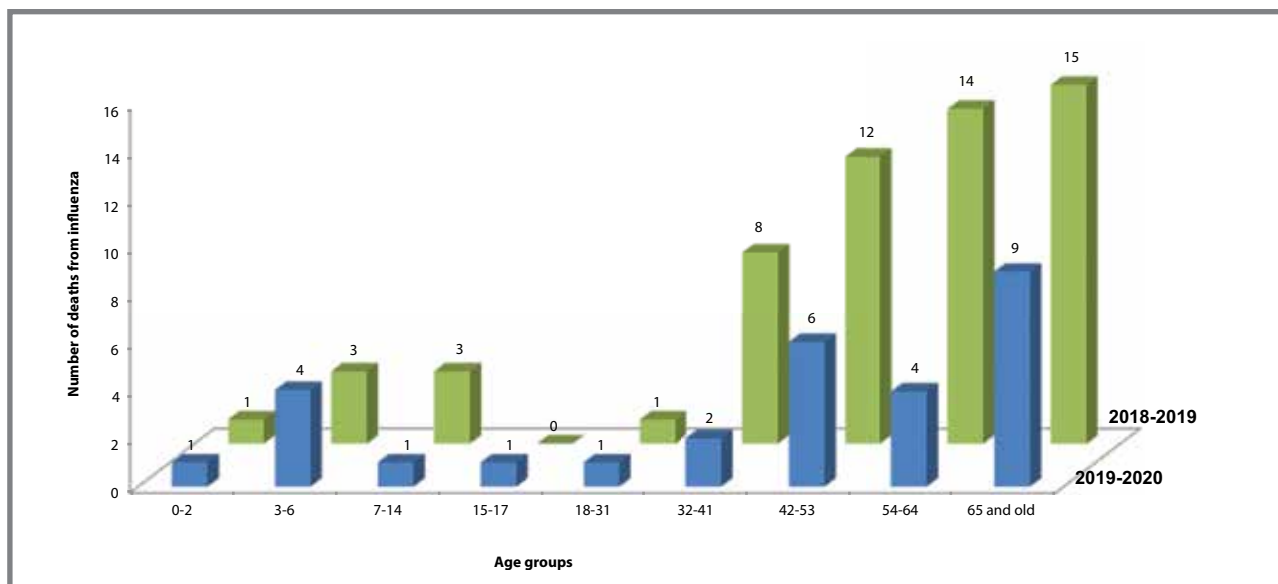
смерти от гриппа A(H1N1)pdm09 был зарегистрирован до начала эпидемии в стране (на 51-й неделе 2019 г.). Летальные исходы были отмечены в Южном ФО – 9 случаев, Северо-Западном ФО – 6, в Центральном – 4, Приволжском ФО – 4, Сибирском – 3, Дальневосточном ФО – 2 случая и в Северо-Кавказском – 1 случай. Основной причиной смерти в последние две эпидемии по-прежнему остается вирус гриппа A(H1N1)pdm09.

#### Возрастная структура летальных исходов

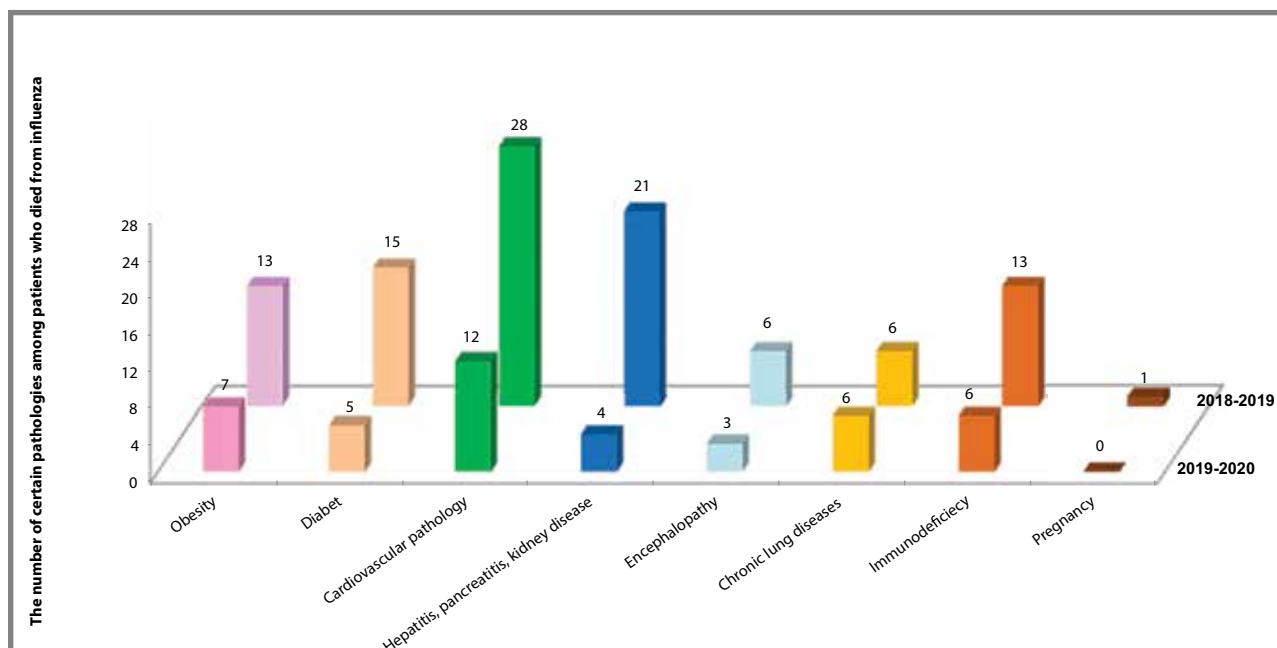
Из 29 зарегистрированных случаев смерти 6 – у детей до 14 лет: два ребенка – в возрасте 4 месяцев и трех лет – умерли от гриппа A(H1N1)pdm09, 4 ребенка – в возрасте 4, 5, 6 и 10 лет – умерли от гриппа В (рис. 5). Большинство умерших (9 человек) были в возрасте старше 65 лет, в возрастной группе 42–53 года умерли 6 человек и 54–64 года – 4 человек. В эпидсезоне 2019–2020 г. число умерших от гриппа было

**Рисунок 5. Возрастная структура умерших от лабораторно подтвержденного гриппа в сезон 2019–2020 годов по сравнению с предыдущим эпидсезоном**

**Figure 5. Age structure of deaths from laboratory confirmed influenza in the 2019–2020 season compared to the previous season**





**Рисунок 6. Структура хронической патологии умерших от гриппа в сезон 2019–2020 годов по сравнению с предыдущим****Figure 6. The structure of chronic pathology of deaths from influenza in the 2019–2020 season compared to the previous**

значительно меньше, чем в предыдущем эпидемическом сезоне (2018–2019 гг.).

### Сопутствующая патология

Один случай смерти от гриппа A(H1N1)pdm09 был зарегистрирован у ребенка в возрасте 4 месяцев с цитомегаловирусной инфекцией (рис. 6). У ребенка в возрасте 10 лет, умершего от гриппа В, при вскрытии обнаружен высокий уровень сахара в крови, он не был вакцинирован и госпитализирован в связи с отказом отца от вакцинации и от госпитализации. В этом сезоне, по сравнению с предыдущим сезоном, увеличилось число умерших с хроническими заболеваниями легких (6 человек), но снизилось число умерших с диабетом (5 человек). Среди умерших по-прежнему было много больных (12 человек) с сердечно-сосудистой патологией. Беременных среди умерших зарегистрировано не было.

### Сравнение двух последних эпидемий гриппа в России

Они начинались рано, сразу после новогодних каникул [3]. Отмечен рост заболеваемости клинически диагностированным гриппом до начала обеих эпидемий, уже на 52-й календарной неделе базовые линии по гриппу были превышены среди населения в целом, а еще раньше – в отдельных возрастных группах. В прошлом сезоне эпидемия началась среди взрослого населения, а в этом – среди школьников. В период обеих эпидемий среди детей 0–2 лет превышения эпидемических порогов заболеваемости гриппом и ОРВИ не выявлено.

Пик заболеваемости во время обеих эпидемий зарегистрирован на 6-й календарной

неделе. В этом сезоне, по сравнению с предыдущим, средняя продолжительность эпидемии и заболеваемость в городах в период превышения эпидемических порогов были больше среди школьников и взрослого населения, а за весь период эпидемии по стране заболеваемость была выше уже во всех возрастных группах.

В этом сезоне эпидемия началась в Северо-Кавказском федеральном округе, а в прошлом сезоне – одновременно в Сибирском, Уральском и Северо-Кавказском округах. Интенсивность эпидемий отличалась по федеральным округам: в этом сезоне эпидемия среднего уровня была в Северо-Кавказском, Сибирском, Уральском и Приволжском ФО, низкого – в остальных четырех федеральных округах, а в прошлом сезоне была очень высокой (в Северо-Кавказском) и высокой (в Сибирском ФО) и среднего уровня – в остальных 6 округах. Интенсивность и продолжительность эпидемии в округах с ранним ее началом были больше (в Северо-Кавказском и Сибирском ФО).

Эпидемия в России в этом сезоне, как и в предыдущем, была среднего уровня интенсивности как по заболеваемости гриппом и ОРВИ в сумме и отдельно гриппом, так и по госпитализации с диагнозом «грипп». Тем не менее летальных исходов от гриппа в последнюю эпидемию было меньше. Основной причиной летальных исходов в прошлую эпидемию был грипп A(H1N1)pdm09 во всех возрастных группах, а в последнюю – у взрослых остался грипп A(H1N1)pdm09, а у детей – грипп В. Особенности эпидемий в возрастных группах, по-видимому, связаны с различиями в этиологии эпидемий.

**Заключение**

Сравнительная характеристика эпидемий, проведенная с использованием базовых линий и порогов интенсивности, позволила выявить особенности эпидемического процесса в сезоны 2018–19 и 2019–20 гг.: раннее начало обеих эпидемий, заметный рост заболеваемости гриппом по данным клинической диагностики до начала эпидемий, снижение интенсивности эпидемий и числа летальных исходов от гриппа, особенности эпидемического процесса по федеральным округам.

В этом сезоне подтверждена эффективность использования дополнительных критериев при анализе эпидемий гриппа в России. В обе эпидемии недельные эпидемические пороги заболеваемости гриппом и ОРВИ были более чувствительными при определении старта эпидемии, а окончания ее, наоборот, – базовые линии, а базовые линии заболеваемости и госпитализации с диагнозом «грипп» определяли начало и окончание эпидемии еще точнее.

**Литература**

1. Vega T, Lozano JE, Meerhoff T, et al. Influenza surveillance in Europe: establishing epidemic thresholds by the moving epidemic method // *Influenza Other Respiratory Viruses*. 2013;Vol. 7, № 4. P. 546–558.
2. Vega T, Lozano JE, Meerhoff T, et al. Influenza surveillance in Europe: comparing intensity levels calculated using the moving epidemic method // *Influenza and Other Respiratory Viruses*. 2015. Vol.9, № 5. P. 234–246.
3. Карпова Л. С., Соминина А. А., Даниленко Д. М. и др. Оценка эффективности базовых линий и порогов интенсивности эпидемий по результатам традиционного надзора за гриппом. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2019;8(3):4–13.

**References**

1. Vega T, Lozano JE, Meerhoff T, et al. Influenza surveillance in Europe: establishing epidemic thresholds by the moving epidemic method. *Influenza and Other Respiratory Viruses*. 2013;7(4):546–558.
2. Vega T, Lozano JE, Meerhoff T, et al. Influenza surveillance in Europe: comparing intensity levels calculated using the moving epidemic method. *Influenza and Other Respiratory Viruses*. 2015;9(5):234–246.
3. Karpova LS, Somnina AA, Danilenko DM, et al. Evaluation of the effectiveness of baselines and thresholds intensity epidemics, according to the results of traditional surveillance for influenza. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019;18(3):4–13 (in Russ.).

**Об авторе**

- Людмила Серафимовна Карпова – д. м. н., заведующая лабораторией НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева. +7 (812) 499-15-33, epidlab@influenza.spb.ru. <http://orcid.org/0000-0001-6621-5977>

**Поступила:** 13.11.2020. **Принята к печати:** 10.12.2020.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

**About the Author**

- Ludmila S. Karpova – Dr. Sci. (Med.), head of laboratory of Smorodintsev Research Influenza Institute. +7 (812) 499-15-33, epidlab@influenza.spb.ru. <http://orcid.org/0000-0001-6621-5977>.

**Received:** 13.11.2020. **Accepted:** 10.12.2020.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

**ИНФОРМАЦИЯ РОСПОТРЕБНАДЗОРА**

## О ходе иммунизации населения против гриппа, об эпидемиологической ситуации по заболеваемости острыми респираторными вирусными инфекциями в мире и в Российской Федерации

Пресс релиз от 22.12.2020 г.

По информации ВОЗ, активность вирусов гриппа в странах Европейского региона в настоящее время остается на межэпидемическом уровне.

На 51-й неделе 2020 г. (с 14.12.2020 по 20.12.2020) на территории Российской Федерации регистрируется заболеваемость острыми респираторными вирусными инфекциями (далее – ОРВИ), обусловленная респираторными вирусами не гриппозной этиологии, в том числе вирусами парагриппа, аденовирусами, РС-вирусами и другими.

По совокупному населению эпидемические пороги заболеваемости ОРВИ превышены в 32 субъектах Российской Федерации. Превышение недельных

порогов заболеваемости ОРВИ отмечается преимущественно среди взрослого населения.

Во всех субъектах Российской Федерации продолжается вакцинация населения против гриппа. В настоящее время в Российской Федерации против гриппа привито более 83,14 млн человек, что составляет 56,7 % от численности населения Российской Федерации.

Ситуация находится на контроле Роспотребнадзора.

Источник: [https://www.rospotrebnadzor.ru/about/info/news/news\\_details.php?ELEMENT\\_ID=16340](https://www.rospotrebnadzor.ru/about/info/news/news_details.php?ELEMENT_ID=16340)

## COVID-19 в России. Весенне-летний период пандемии 2020 года

Л. С. Карпова\*<sup>1</sup>, Д. А. Лиознов<sup>1,2</sup>, К. А. Столяров<sup>1</sup>, Н. М. Поповцева<sup>1</sup>, Т. П. Столярова<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>ФБГУ высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова» Минздрава РФ

### Резюме

**Введение.** Актуальность исследования обусловлена началом нового подъема заболеваемости COVID-19 осенью 2020 г. в мире и необходимостью изучения особенностей эпидемического процесса COVID-19 для мониторинга и прогнозирования эпидемической ситуации по ее распространению. **Цель.** Анализ показателей заболеваемости, госпитализации и смертности от COVID-19 в весенне-летний период 2020 г. в различных федеральных округах и возрастных группах населения Российской Федерации.

**Материалы и методы.** Анализ пандемии COVID-19 в России с марта по сентябрь 2020 г. проведен по данным Минздрава России о заболеваемости и смертности от COVID-19 и НИИ гриппа о еженедельной заболеваемости COVID-19, госпитализации и летальных исходах в различных возрастных группах населения 48 городов, расположенных в 8 федеральных округах.

**Результаты.** Представлена динамика недельной заболеваемости и смертности населения России от COVID-19. Заметный подъем заболеваемости начался с 30 марта по 5 апреля 2020 г., через 6 недель зарегистрирован пик эпидемии. В течение трех месяцев заболеваемость снизилась более чем в 2 раза и минимальной была в конце августа. Определена очередность вовлечения федеральных округов в эпидемию COVID-19. Рассчитан показатель заболеваемости, госпитализации и смертности и заболеваемость и смертность от COVID-19 в различных возрастных группах. Показаны различия заболеваемости и смертности в федеральных округах. **Заключение.** Подъем заболеваемости в России начался значительно позже, чем в Европе, в неделю пика эпидемии в этом регионе. Эпидемия началась в Южном ФО, затем в Центральном и Дальневосточном ФО, и далее каждую неделю – в Сибирском, Приволжском и Уральском ФО, а через 3 недели (в июне) – в Северо-Западном и Северо-Кавказском ФО. К началу сезонного подъема ОРВИ показатели заболеваемости и смертности оставались высокими, особенно в Дальневосточном и Северо-Западном округах. Заболеваемость взрослого населения была выше, чем детей, в 2,5–3,4 раза. Смертность среди лиц старше 65 лет была в 8,8 раза выше, чем в возрастной группе 15–64 лет. В суммарной заболеваемости населения COVID-19 доля лиц в возрасте 15–64 лет составила 74,3%, в смертности от COVID-19 – 34,1%, а лиц старше 65 лет, наоборот, в заболеваемости – 18,6%, а в смертности – 65,9%. Наиболее высокие показатели заболеваемости и смертности выявлены в Дальневосточном, Южном, Сибирском и Центральном округах с высокой заболеваемостью, прежде всего, лиц старше 65 лет. Показатель летальности был выше в округах с низкой частотой госпитализации.

**Ключевые слова:** пандемия COVID-19, заболеваемость, госпитализация, смертность  
Конфликт интересов не заявлен.

**Для цитирования:** Карпова Л. С., Лиознов Д. А., Столяров К. А. и др. COVID-19 в России. Весенне-летний период пандемии 2020 года. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2020;19(6):18–27. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-6-18-27>.

### Благодарность

Приносим искреннюю благодарность сотрудникам Территориальных управлений Роспотребнадзора за плодотворное сотрудничество.

### COVID-19 in Russia. Spring-Summer Period of the Pandemic 2020

LS Karpova\*\*<sup>1</sup>, DA Lioznov<sup>1,2</sup>, KA Stolyarov<sup>1</sup>, NM Popovtseva<sup>1</sup>, TP Stolyarova<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>The Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Academician I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University» of Ministry of Healthcare of the Russian Federation Russia

### Abstract

**Relevance.** The actuality of the study is due to the beginning of a new rise in the incidence of COVID-19 in the autumn of 2020 in the world and the need to study the features of the COVID-19 epidemic process for monitoring and forecasting the epidemic situation

\* Для переписки: Карпова Людмила Серафимовна, д. м. н., заведующая лабораторией НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева. +7 (812)499-15-33, [epidlab@influenza.spb.ru](mailto:epidlab@influenza.spb.ru). ©Карпова Л. С. и др.

\*\* For correspondence: Karpova Ludmila Serafimovna, Dr. Sci. (Med.), head of laboratory of Smorodintsev Research Influenza Institute. +7 (812) 499-15-33, [epidlab@influenza.spb.ru](mailto:epidlab@influenza.spb.ru). ©Karpova LS et al.

for its spread. **Aim.** Identification of features of morbidity, from March to September 2020 was based on data from the Ministry of health of Russia on the incidence and mortality from COVID-19 and from the date Influenza Research Institute on the weekly incidence of COVID-19, hospitalization and deaths in various age groups in 48 cities located in 8 Federal districts. **Results.** The dynamics of weekly morbidity and mortality in the Russian population from COVID-19 is presented. A noticeable increase in the incidence began from March 30 to April 5, 2020, and the peak of the epidemic was registered 6 weeks later. Within 3 months, the incidence decreased by more than 2 times and was minimal at the end of August. The order of involvement of Federal districts in the COVID-19 epidemic has been determined. The indicators of morbidity, hospitalization, and mortality were calculated, and the role of various age groups in the morbidity and mortality of the population from COVID-19 was shown. Differences in morbidity and mortality in Federal districts are shown. **Conclusion.** The rise in morbidity in Russia began much later than in Europe, in the week of the peak of the epidemic in this region. The epidemic started in the Southern FD, then in the Central and Far Eastern FD, and then every week in the Siberian, Volga and Ural FD, and 3 weeks later (in June)-in the North-Western and North-Caucasian FD. By the beginning of the seasonal rise in ARI, morbidity and mortality rates remained high, especially in the Far Eastern and North-Western districts. The incidence of the adult population was 2.5–3.4 times higher than that of children. The mortality rate among people over 65 years of age was 8.8 times higher than among those aged 15–64 years. In the total population incidence of COVID-19, the proportion of people aged 15–64 years was 74.3%, and in mortality from COVID-19 – 34.1%, and those over 65 years, on the contrary, in morbidity -18.6%, and in mortality – 65.9%. The highest rates of morbidity and mortality were found in the Far Eastern, Southern, Siberian and Central districts with a high incidence, primarily of people over 65 years of age. Lethality rates were higher in districts with a low rate of hospitalization.

**Keywords:** COVID-19 pandemic, morbidity, hospitalization, mortality  
No conflict of interest to declare.

**For citation:** Karpova LS, Lioznov DA, Stolyarov KA, et al. COVID-19 in Russia. Spring-Summer Period of the Pandemic 2020. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2020;19(6):18–27 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-6-18-27>.

#### Acknowledgment

We are sincerely grateful to the Territorial Departments of Rospotrebnadzor for fruitful cooperation.

#### Введение

Пандемия COVID-19 стала в мире наиболее значительным событием 2020 г. Многие исследователи не исключали возможности продолжения пандемии в предстоящем сезоне или в течение нескольких сезонов [1]. Возможно, в будущем коронавирусные вспышки и пандемии будут чаще, чем пандемии гриппа [2]. Особая актуальность исследования обусловлена началом нового подъема заболеваемости COVID-19 осенью 2020 г. в мире и необходимостью изучения особенностей эпидемического процесса для мониторинга и прогнозирования эпидемической ситуации по распространению этой инфекции [3].

**Цель исследования** – выявление особенностей заболеваемости, госпитализации и смертности от COVID-19 в весенне-летний период 2020 г. в различных федеральных округах и возрастных группах населения Российской Федерации.

#### Материалы и методы

Анализ пандемии COVID-19 в России в период с марта по сентябрь 2020 г. проведен по данным Минздрава России о заболеваемости и смертности от COVID-19 в стране и компьютерной базы НИИ гриппа о еженедельной заболеваемости COVID-19, госпитализации и летальных исходах в различных возрастных группах населения городов-опорных баз (48 городов), расположенных в 8 федеральных округах, за исключением Москвы и Санкт-Петербурга.

Численность населения России – 146 748 590 человек. С марта по сентябрь 2020 г.

зарегистрировано 1 021 306 случаев заболеваний COVID-19 среди населения РФ.

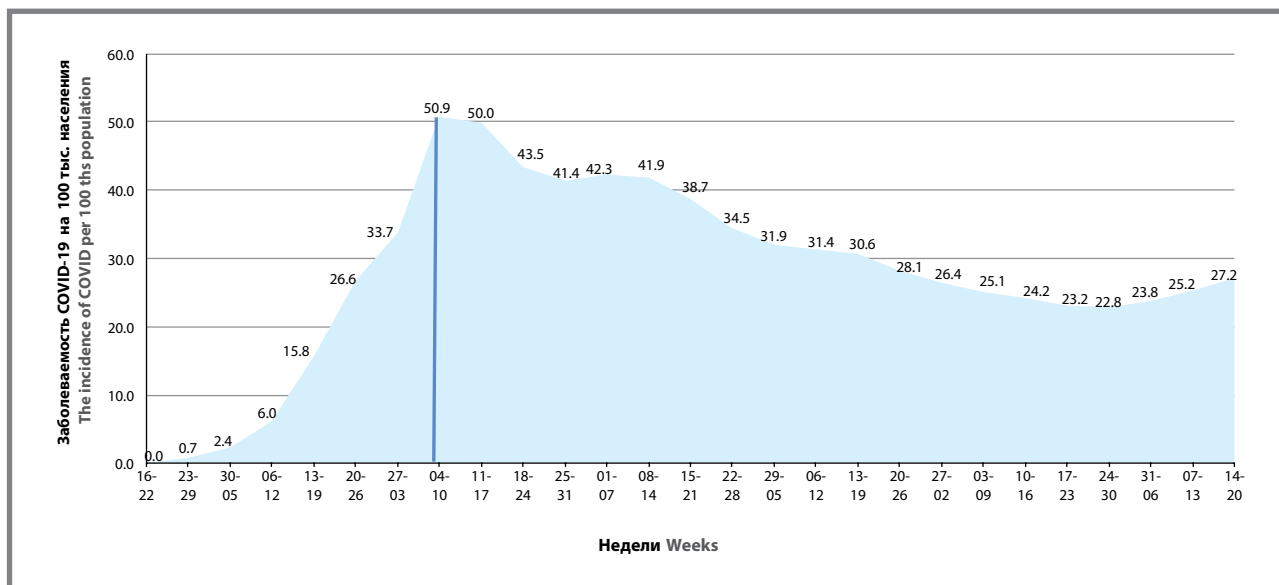
Численность населения в наблюдаемых городах – 27 396 057 человек, в том числе детей 0–2 лет – 1 010 702, 3–6 лет – 1 408 551 и 7–14 лет – 2 302 947, лиц в возрасте 15–64 лет – 18 581 608 и 65 лет и старше – 4 092 249 человек. Среди населения 48 наблюдаемых городов зарегистрировано 145 075 заболевших COVID-19, в том числе детей 0–2 лет – 1969, 3–6 лет – 2943 и 7–14 – 5382, лиц в возрасте 15–64 – 107 743 и 65 лет и старше – 27 038.

#### Результаты и обсуждение

По данным Европейского бюро ВОЗ, пик заболеваемости в Европе был зарегистрирован на 14-й календарной неделе (с 30 марта по 5 апреля) 2020 г. [4]. В России в конце января было выявлено по одному случаю COVID-19 в Забайкалье и в Тюменской области [5]. А с конца февраля и в марте регистрировали спорадические случаи коронавирусной инфекции, в основном среди прибывших из-за рубежа [5,6]. Анализ данных Минздрава России показал, что заметный подъем заболеваемости COVID-19 начался в последнюю неделю марта, на 14-й календарной неделе (30.03–5.04) 2020 г., когда заболеваемость составила 2,4 на 100 тыс. населения (рис. 1). В следующую неделю заболеваемость увеличилась до 6,0, затем до 15,8 на 100 тыс. населения в неделю с 20–26.04.20. Пик заболеваемости (50,9 на 100 тыс. населения) отмечен на неделе с 4 по 10.05.2020,



**Рисунок 1. Динамика заболеваемости COVID-19 населения РФ в 2020 году**  
**Figure 1. Dynamics of the incidence of COVID-19 in the Russian population in 2020**



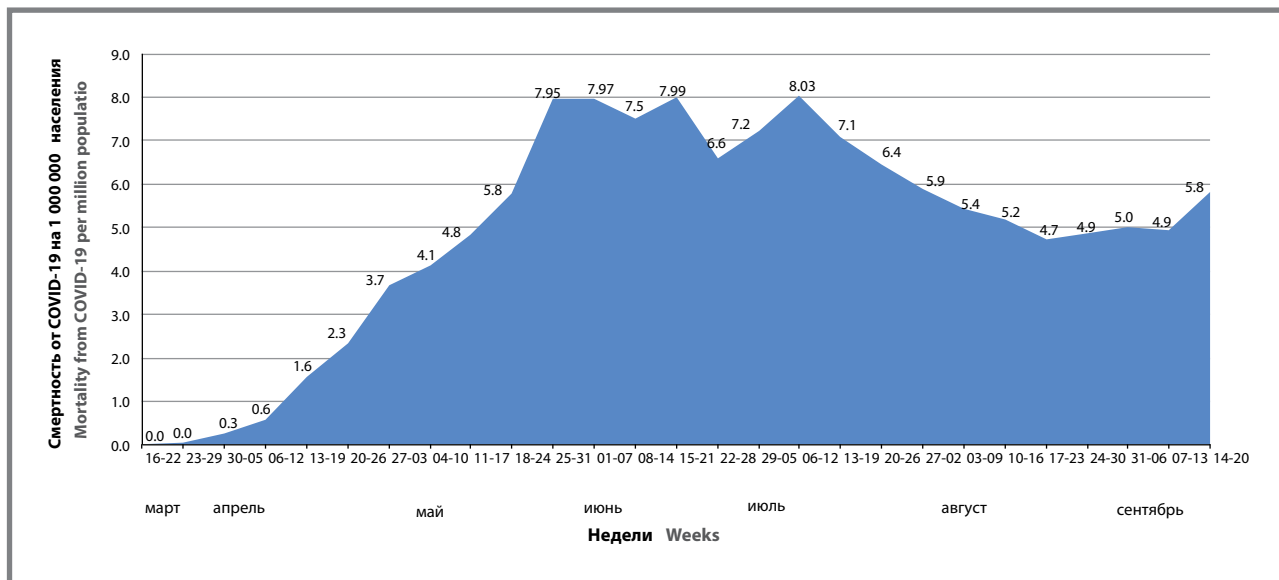
то есть через 6 недель от начала подъема заболеваемости в России, что значительно позже, чем в Европе. Затем началось постепенное снижение в мае, июне, июле. В течение трех месяцев после пика заболеваемость снизилась более чем в два раза, достигнув минимума 22,8 на 100 тыс. населения на неделе с 23.08–29.08.2020. А с начала сентября начался новый подъем заболеваемости населения РФ COVID-19. В Краснодарском крае сохранился высокий уровень заболеваемости COVID-19, что отмечено и другими авторами [7]. К началу сезонного подъема ОРВИ в сентябре заболеваемость COVID-19 оставалась значительной.

Смертность от COVID-19 населения Российской Федерации увеличивалась в течение двух месяцев (апрель, май), самые высокие

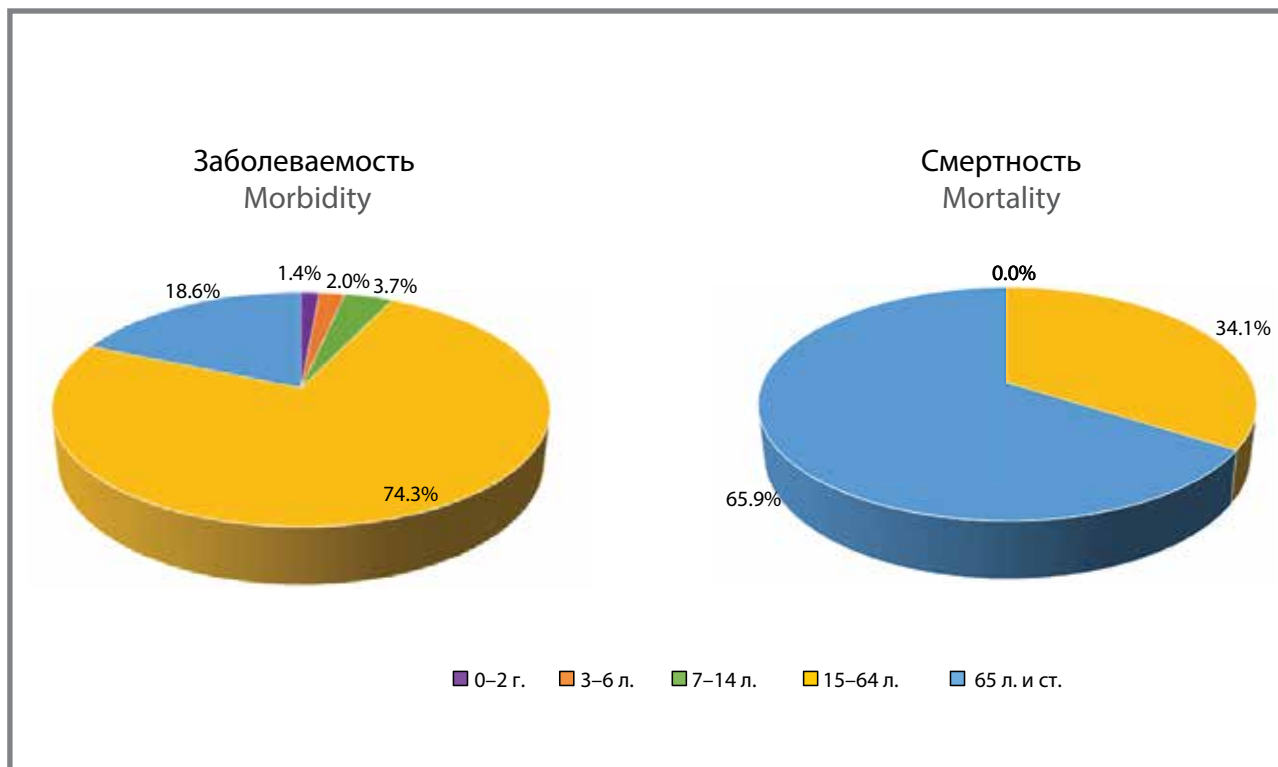
показатели отмечались с конца мая до середины июля – от 7,95 до 8,03 на 1 000 000 населения (рис. 2). Показатели смертности постепенно снизились до 4,7 на 1 000 000 населения на неделе с 17–23.08.2020, то есть и показатель смертности оставался высоким до конца августа, но в начале сентября с началом сезонного подъема ОРВИ опять наметилась тенденция увеличения смертности, как и заболеваемости.

Доля взрослого населения в возрасте 15–64 лет в суммарной заболеваемости COVID-19 населения в целом составила 74,3%, а в смертности от COVID-19 – 34,1%, а доля лиц старше 65, наоборот, 18,6% и 65,9% соответственно (рис. 3). В суммарной заболеваемости COVID-19 населения в целом доля детей 7–14 лет была больше (3,7%),

**Рисунок 2. Динамика смертности от COVID-19 населения РФ в 2020 году**  
**Figure 2. Dynamics of covid-19 mortality in the Russian population in 2020**



**Рисунок 3. Удельный вес различных возрастных групп в суммарной заболеваемости и смертности от COVID-19 населения 48 городов в 2020 году**  
**Figure 3. Specific weight of different age groups in the total morbidity and mortality from COVID-19 of the population of 48 cities in 2020 (from 12 to 36 weeks) (%)**

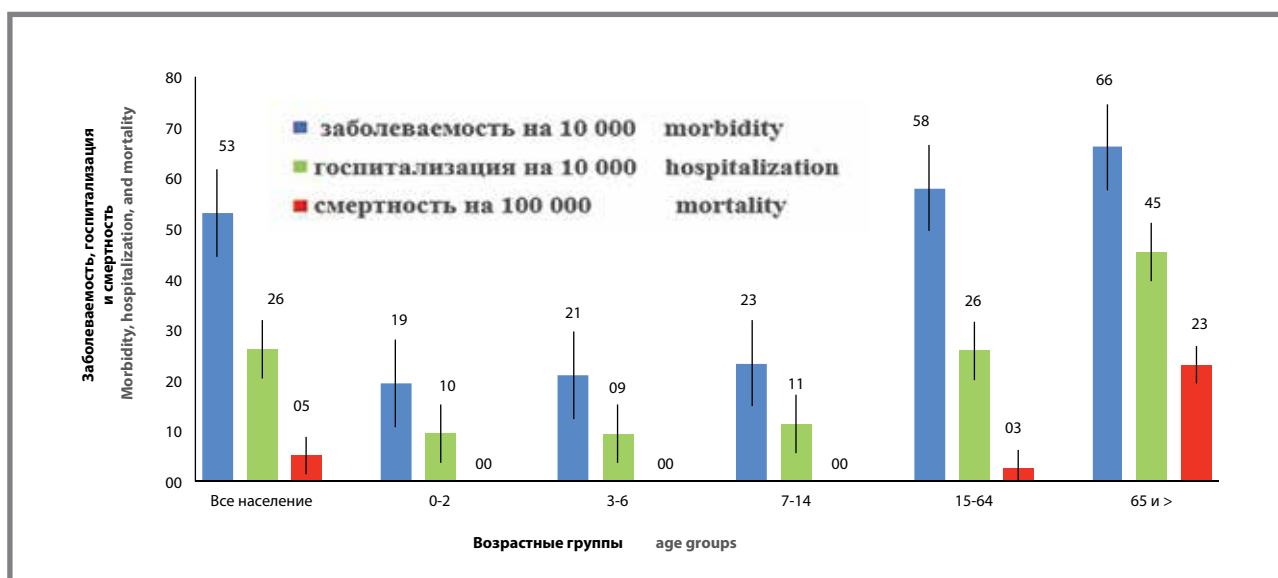


чем в других детских возрастных группах, детей 3–6 лет – 2,0% и 0–2 – 1,4%. Случаев смерти от COVID-19 среди детей в 48 наблюдаемых городах не зарегистрировано.

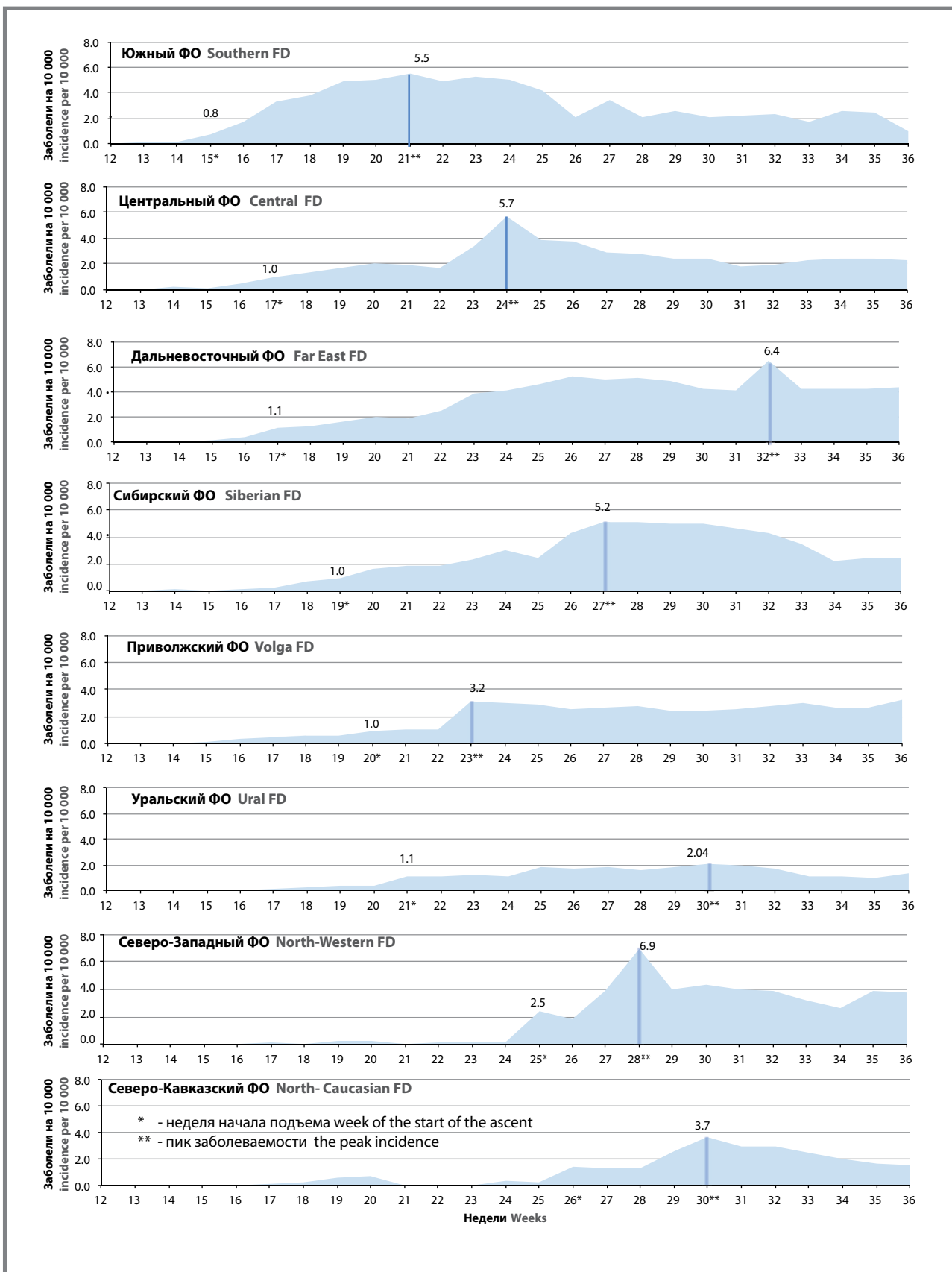
По данным суммарной заболеваемости населения 48 городов, заболеваемость COVID-19 среди

населения в целом составила 53,0 на 10 тыс. населения (рис. 4). Заболеваемость была больше среди лиц в возрасте старше 65 лет – 66,1, несколько меньше среди лиц в возрасте 15–64 лет – 58,0 на 10 тыс. населения и значительно меньше среди детей. По сравнению с детскими

**Рисунок 4. Заболеваемость, госпитализация и смертность от COVID-19 по возрастным группам населения 48 городов (с 12-й по 36-ю недели 2020 г.)**  
**Figure 4. Morbidity, hospitalization, and mortality from COVID-19 by age group in 48 cities (from 12 to 36 weeks of 2020)**



**Рисунок 5. Динамика заболеваемости COVID-19 населения в федеральных округах (2020 г.)**  
**Figure 5. Dynamics of the incidence of COVID-19 in the Federal districts (2020)**



возрастными группами заболеваемость среди лиц в возрасте 15–64 лет была больше в 2,5–2,9 раза, а среди лиц старше 65 лет – в 2,8–3,4 раза.

Показатель госпитализации пациентов с COVID-19 среди населения в целом составил 26,1 на 10 тыс. населения, в возрасте 15–64 лет – 25,9,

Рисунок 6. Заболеваемость, госпитализация и смертность от COVID-19 в федеральных округах по возрастным группам (48 городов)

Figure 6. Morbidity, hospitalization, and mortality from COVID-19 in Federal districts by age group (48 cities)



65 лет – 45,3, то есть лиц старше 65 лет госпитализировали значительно чаще (в 1,7 раза). Показатели госпитализации детей, как и заболеваемости, были значительно меньше по сравнению со взрослыми, при этом госпитализировали каждого второго заболевшего ребенка.

Показатель смертности, по данным 48 городов, составил среди населения в целом 5,2 на 100 тыс. населения, в том числе в возрасте 15–64 лет – 2,6, старше 65 лет – 23,0 на 100 тыс. контингента, то есть смертность среди лиц пожилого возраста была в 8,8 раза больше, чем среди лиц

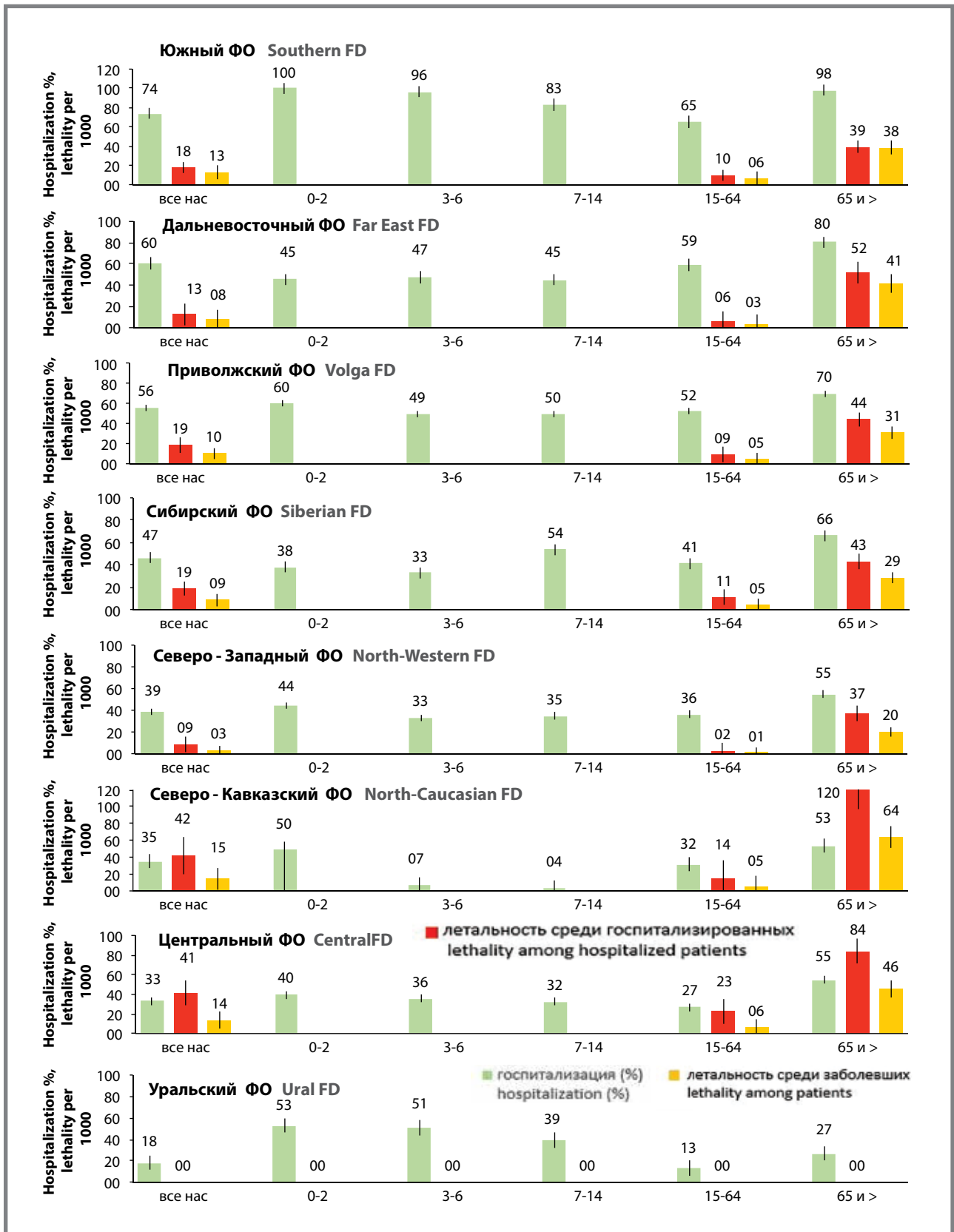
Original Articles

в возрасте 15–64 лет. Среди детей летальных исходов от COVID-19 в наблюдаемых нами городах зарегистрировано не было.

Различия показателей заболеваемости и госпитализации в детских возрастных группах, по сравнению со взрослыми, и показателей

**Рисунок 7. Госпитализация (%) и летальность среди госпитализированных и заболевших COVID-19 (на 1000 населения)**

**Figure 7. Hospitalization (%) and mortality among hospitalized and sick COVID-19 (per 1000 people) in federal districts**





госпитализации и смертности лиц старше 65 лет, по сравнению с лицами в возрасте 15–64 лет были статистически достоверны.

Проведен анализ динамики недельной заболеваемости COVID-19 в федеральных округах, без мегаполисов Москва и Санкт-Петербург (рис. 5). Заметный подъем заболеваемости (выше 0,8 на 10 тыс. населения) начался в неделю с 6–12 апреля в Южном ФО, через неделю (с 20–26 апреля) – в Центральном и Дальневосточном ФО, а затем с 4–10 мая – в Сибирском ФО, с 11–17 мая – в Приволжском ФО, с 18–24 мая – в Уральском ФО (г. Челябинск). И только с 15–21 и 22–28 июня начался более резкий подъем заболеваемости COVID-19 соответственно в Северо-Западном ФО и Северо-Кавказском ФО.

Пик наступал через 1–3 месяца после начала подъема заболеваемости в округах. Максимальные показатели на пике заболеваемости в весенне-летний период отмечены в следующих ФО: Северо-Западном (6,9 на 10 тыс. населения), Дальневосточном (6,4), Центральном (5,7), Южном (5,5) и Сибирском (5,2) и меньше в Северо-Кавказском (3,7), Приволжском (3,3) и Уральском (2,04). К концу лета высокие показатели заболеваемости оставались во всех округах, особенно в Дальневосточном и Северо-Западном ФО. Различия в регионах РФ в I полугодии 2020 г. по суммарной заболеваемости гриппом, ОРВИ и COVID-19 показаны и другими авторами [8].

Заболеваемость населения с марта по август была самой высокой в Дальневосточном ФО (75,9 на 10 тыс. населения) за счет высокой заболеваемости лиц в возрасте 15–64 лет (84,3) и детей всех возрастных групп (от 42,9 до 45,7 на 10 тыс. контингента) (рис. 6). В Южном ФО высокая заболеваемость (69,0 на 10 тыс. населения) была обусловлена заболеваемостью лиц старше 65 лет (95,1) и из возрастной группы 15–64 лет (75,9), в Сибирском ФО (60,1 на 10 тыс. населения) – лиц в возрасте старше 65 лет (85,3) и детей 7–14 лет (34,5); в Центральном (50,6) и Приволжском ФО (43,9) – лиц старше 65 лет (соответственно 59,7 и 65,4); в Северо-Западном ФО (46,2 на 10 тыс. населения) – более молодых лиц в возрасте 15–64 лет (55,4). В Северо-Кавказском и Уральском ФО заболеваемость населения была низкой (соответственно 25,9 и 24,9 на 10 тыс. населения), при этом в Северо-Кавказском ФО заболеваемость была выше среди лиц старше 65 лет (33,4 на 10 тыс.), а в Уральском – среди лиц 15–64 лет (29,1 на 10 тыс.) и детей 0–2 лет (14,0 на 10 тыс.), 3–6 (11,4 на 10 тыс.) и 7–14 лет (15,4 на 10 тыс.).

В округах (Дальневосточном, Южном, Сибирском и Центральном) с высокой заболеваемостью (от 50,6 до 75,9 на 10 тыс. населения) по сравнению с округами (Северо-Западный, Приволжский, Северо-Кавказский и Уральский) с низкой заболеваемостью (от 24,9 до 46,2 на 10 тыс. населения)

были выше и показатели смертности среди населения в целом (от 5,4 до 9,0 против от 0 до 4,6 на 100 тыс. населения). В этих же округах были выше и показатели смертности среди лиц в возрасте 15–64 лет (от 2,8 до 4,7 против от 0 до 2,2) и старше 65 лет (от 24,4 до 36,6 против от 0 до 21,2 на 100 тыс. населения). В детских возрастных группах летальных исходов не зарегистрировано.

Заболеваемость среди взрослого населения в Дальневосточном, Северо-Западном и Уральском ФО была больше среди лиц в возрасте 15–64 лет, а в Южном, Сибирском, Центральном, Приволжском и Северо-Кавказском – среди лиц старше 65 лет. Однако статистически достоверные отличия в заболеваемости взрослого населения получены только в 4 округах. В Северо-Западном и Уральском ФО заболеваемость была больше среди лиц в возрасте 15–64 лет, а в Сибирском и Приволжском – среди лиц старше 65 лет. В четырех других ФО различия в заболеваемости этих возрастных групп не были статистически достоверными. Статистически достоверные отличия показателя смертности среди лиц старше 65 лет, по сравнению с более молодыми лицами в возрасте 15–64 лет, получены во всех федеральных округах, кроме Уральского, где случаи смерти не зарегистрированы.

Показатель смертности среди лиц старше 65 лет был больше в Южном (36,6 на 100 тыс. контингента), Центральном (27,4 на 100 тыс. контингента), Сибирском (24,4 на 100 тыс. контингента), Северо-Кавказском (21,2 на 100 тыс. контингента) и Приволжском ФО (20,3 на 100 тыс. контингента), где больше болели лица этой возрастной группы, чем в Северо-Западном (7,2 на 100 тыс. контингента) и Уральском (0,0) округах (табл. 1). Высокая смертность среди лиц старше 65 лет в Дальневосточном ФО (31,9 на 100 тыс. контингента) также обусловлена высокой заболеваемостью в этой возрастной группе.

В округах с высокой заболеваемостью (Дальневосточный, Южный и Сибирский) были выше и показатели госпитализации населения в целом (от 28,0 до 50,9 на 10 тыс. населения), и по возрастным группам, особенно среди лиц старше 65 лет (от 56,4 до 93,3 на 10 тыс. контингента). Статистически достоверные различия показателя госпитализации лиц старше 65 лет, по сравнению с лицами в возрасте 15–64 лет, получены во всех федеральных округах, кроме Северо-Западного, где показатель заболеваемости был выше среди лиц более молодого возраста.

Процент госпитализированных с COVID-19 по федеральным округам колебался в широких пределах (рис. 7). В Южном, Дальневосточном, Приволжском и Сибирском ФО отмечены высокие показатели госпитализации (населения в целом – от 46,6% до 73,8%, лиц в возрасте 15–64 лет – от 41,4% до 65,1% и особенно старше 65 лет – от 66,1% до 98,2%), а самые

**Таблица 1. Сравнение заболеваемости и смертности от COVID-19 среди взрослого населения по федеральным округам с марта по август 2020 года****Table 1. Comparison of morbidity and mortality from COVID-19 among the adult population by Federal Districts from march to august 2020**

Федеральные округа Federal districts	Возрастные группы Age groups			
	15–64 г.		65 лет и старше 65 and older	
	Заболеваемость на 10 тыс. Morbidity for 10 000	Смертность на 100 тыс. Mortality rate per 100 000	Заболеваемость на 10 тыс. Morbidity for 10 000	Смертность на 100 тыс. Mortality rate per 100 000
Д. Восток Far Eastern	84,3	2,8	77,1	31,9
Южный Southern	75,9	4,7	95,1	36,6
Сибирь Siberia	63,2	2,9	85,3	24,4
Центр Center	56,1	3,5	59,7	27,4
С-Запад N-Western	55,4	0,5	35,7	7,2
Приволжский Privolzhsky	46,9	2,2	65,4	20,3
С-Кавказ N-Caucasus	30,1	1,3	33,4	21,2
Урал Ural	29,1	0,0	20,3	0,0

низкие – в Центральном и Северо-Кавказском ФО (соответственно населения в целом – 32,9% и 34,9%, лиц 15–64 лет – 27,0% и 31,7% и старше 65 лет – 54,9% и 53,2%).

Летальность среди госпитализированных была выше в округах с низкой долей госпитализированных. Так, в Центральном и Северо-Кавказском ФО летальность среди населения в целом составила 41,4 и 42,0, лиц в возрасте 15–64 лет – 23,1 и 14,1, особенно старше 65 лет – 83,6 и 119,5 на 1000,0. В этих округах показатели летальности имели статистически достоверные различия, по сравнению с другими округами. Показатель летальности и среди всех заболевших был выше в тех же округах с низким процентом госпитализированных: среди населения в целом – 13,6 и 14,7, в возрасте 15–64 лет – 6,2 и 4,5 и старше 65 лет – 45,8 и 63,8 на 1000 населения). Высокую летальность в округах с низким уровнем госпитализации отчасти можно связать с тем, что госпитализировались больные с тяжелым течением инфекции.

### Заключение

Анализ показал, что подъем заболеваемости COVID-19 населения России начался значительно позже, чем в Европе, в неделю пика эпидемии в европейском регионе. Эпидемия началась в Южном ФО, затем в Центральном и Дальневосточном ФО,

далее, с интервалом в неделю, – в Сибирском, Приволжском и Уральском ФО, а через 3 недели (в июне) – в Северо-Западном и Северо-Кавказском ФО. К началу сезонного подъема ОРВИ показатели заболеваемости и смертности оставались высокими, особенно в Дальневосточном и Северо-Западном округах.

Заболеваемость взрослого населения была больше, чем детей, в 2,5–3,4 раза. Смертность среди лиц старше 65 лет была в 8,8 раза выше, чем среди лиц в возрасте 15–64 лет. В суммарной заболеваемости населения COVID-19 доля лиц в возрасте 15–64 лет составила 74,3%, а в смертности от COVID-19 – 34,1%, а лиц старше 65 лет, наоборот, в заболеваемости составила 18,6%, а в смертности – 65,9%.

Наиболее высокие показатели заболеваемости и смертности выявлены в округах с высокой заболеваемостью – Дальневосточном, Южном, Сибирском и Центральном, прежде всего лиц старше 65 лет.

Показатели летальности, как среди госпитализированных, так и заболевших, были выше в округах с низким процентом госпитализированных. Это свидетельствует о необходимости достаточного количества мест в стационарах для лечения заболевших COVID-19, так как не всегда на ранней стадии можно предвидеть развитие тяжелого течения инфекции.

## Литература

1. Харченко Е. П. Коронавирус SARS-CoV-2; особенности структурных белков, контагиозность, возможные иммунные коллизии. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2020;19(2):13–30.
2. Харченко Е. П. Коронавирус SARS-Cov-2: сложности патогенеза, поиски вакцин и будущие пандемии. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2020; 19(3):4–20.
3. Брико Н. И., Казрамян И. Н., Никифоров В. В. и др. Пандемия COVID-19. Меры борьбы с ее распространением в Российской Федерации. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2020;19(20):4–12.
4. Covid-19 weekly surveillance report. Data for the week of 28 September – 4 October 2020 (Epi week 40). World Health Organization. Regional office for Europe. Доступно на: <https://www.euro.int/en/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/weekly-surveillance-report>.
5. Львов Д. К., Альховский С. В., Колобухина Л. В., Бурцева Е. И. Этиология эпидемической вспышки COVID-19 в г. Ухань (провинция Хубэй, Китайская Народная Республика), ассоциированной с вирусом 2019-CoV (Coronaviridae, Coronavirinae, Betacoronavirus, подрод Sarbecovirus): уроки эпидемии SARS-CoV. *Вопросы вирусологии*. 2020. Т. 65, № 1. С. 6–15.
6. Панасюк Я. В., Чурилова Н. С., Власенко Н. В. и др. Характеристика эпидемиологической ситуации по COVID-19 в Нижегородской области в период с 26 февраля 2020 г. по 22 июля 2020 г. // Молекулярная диагностика и биобезопасность – 2020. Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием (6–8 октября 2020 года). ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора. Москва, 2020. С. 165–167.
7. Дубоделов Д. В., Клущкина В. В., Чурилова Н. С. и др. Эпидемиологическая характеристика заболеваемости населения Краснодарского края COVID-19 в период с 10 марта по 17 августа 2020 г. // Молекулярная диагностика и биобезопасность – 2020. Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием (6–8 октября 2020 года). ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора. Москва, 2020. С. 133–137.
8. Пшеничная Н. Ю., Лизинфельд И. А., Журавлев Г. Ю., Морозова Н. С. Особенности роста заболеваемости COVID-19, ОРВИ, гриппом и пневмонией в России в зависимости от климато-географических характеристик и плотности населения. // Молекулярная диагностика и биобезопасность – 2020. Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием (6–8 октября 2020 года). ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора. Москва, 2020. С. 184–185.

## References

1. Kharchenko EP. The Coronavirus SARS-Cov-2: the Characteristics of Structural Proteins, Contagiousness, and Possible Immune Collisions. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2020;19(2):13–30 (In Russ).
2. Kharchenko EP. The Coronavirus SARS-Cov-2: the Complexity of Infection Pathogenesis, the Search of Vaccines and Possible Future Pandemics. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2020;19(3):4–20 (in Russ).
3. Briko NI, Kagramanyan IN, Nikiforov V.V., et al. Pandemic COVID-19. Prevention Measures in the Russian Federation. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2020;19(2):4–12 (in Russ).
4. Covid-19 weekly surveillance report. Data for the week of 28 September – 4 October 2020 (Epi week 40). World Health Organization. Regional office for Europe. Available at: <https://www.euro.int/en/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/weekly-surveillance-report>.
5. Lvov D.K., Alkhovsky S.V., Kolobukhina L.V., Burtseva E.I. Etiology of epidemic outbreaks COVID-19 in Wuhan, Hubei province, Chinese People Republic associated with 2019-nCoV (Nidovirales, Coronaviridae, Coronavirinae, Betacoronavirus, Subgenus Sarbecovirus): lessons of SARS-CoV outbreak. *Voprosy Virusologii*. 2020;65(1):6–15 (in Russ).
6. Panasiuk I.A., Churilova N.V., Vlasenko N.V., Dubodolov D.V., Klushkina V.V., Kuzin S.N. Epidemiological characteristics of COVID-19 in the Nizhny Novgorod oblast during February 26, 2020 to July 22, 2020. *Molecular Diagnostics and Biosafety – 2020. Russian national scientific and practical conference with international participation (October, 6–8, 2020): Conference Proceedings/eds. V.G. Akimkin, M.G. Tvorogova. Moscow: Central Research Institute for Epidemiology, 2020. 165–167 (in Russ).*
7. Dubodolov D.V., Klushkina V.V., Churilova N.V., et al. Epidemiological characteristics of COVID-19 incidence in the population of Krasnodar krai in the period from March 10 to August 17, 2020. *Molecular Diagnostics and Biosafety – 2020. Russian national scientific and practical conference with international participation (October, 6–8, 2020): Conference Proceedings / eds. V.G. Akimkin, M.G. Tvorogova. Moscow: Central Research Institute for Epidemiology, 2020. 133–137 (in Russ).*
8. Pshenichnaya N.Yu., Lizinfeld I.A., Zhuravlev G.Yu., Morozova N.S. Characteristics of incidence rate of COVID-19, acute respiratory diseases, influenza and community acquired pneumonia in Russia according to climate, geographical aspects and population density. *Molecular Diagnostics and Biosafety – 2020. Russian national scientific and practical conference with international participation (October, 6–8, 2020): Conference Proceedings. Eds.: V.G. Akimkin, M.G. Tvorogova. Moscow: Central Research Institute for Epidemiology, 2020. 184–185 (in Russ).*

## Об авторах

- Людмила Серафимовна Карпова – д. м. н., заведующая лабораторией НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева. +7 (812) 499-15-33, epidlab@influenza.spb.ru. <http://orcid.org/0000-0001-6621-5977>,
- Дмитрий Анатольевич Лиознов – д. м. н., профессор, и. о. директора НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева. +7 (812) 499-15-00, office@influenza.spb.ru. <https://orcid.org/0000-0003-3643-7354>
- Кирилл Александрович Столяров – ведущий программист НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева. +7 (911) 218-32-43, kirill@influenza.spb.ru. <http://orcid.org/0000-0002-1765-2799>.

Поступила: 05.11.2020. Принята к печати: 04.12.2020.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

## About the Authors

- Ludmila S. Karpova – Dr. Sci. (Med.), head of laboratory of Smorodintsev Research Influenza Institute. +7 (812) 499-15-33, epidlab@influenza.spb.ru. <http://orcid.org/0000-0001-6621-5977>.
- Dmitry A. Lioznov – Dr. Sci. (Med.), acting Director of Smorodintsev Research Influenza Institute. +7 (812) 499-15-00, office@influenza.spb.ru. <https://orcid.org/0000-0003-3643-7354>.
- Kirill Aleksandrovich Stolyarov – lead programmer of Smorodintsev Research Influenza Institute. +7 (911) 218-32-43, kirill@influenza.spb.ru. <http://orcid.org/0000-0002-1765-2799>.

Received: 05.11.2020. Accepted: 04.12.2020.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

## Популяционный иммунитет к вирусу *Varicella Zoster* в Республике Беларусь

Е. О. Самойлович\*<sup>1</sup>, А. М. Дронина<sup>1</sup>, Т. С. Гузовская<sup>2</sup>,  
Г. В. Семейко<sup>1</sup>, М. А. Ермолович<sup>1</sup>

<sup>1</sup>РНПЦ эпидемиологии и микробиологии, г. Минск, Беларусь

<sup>2</sup>Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Беларусь

### Резюме

**Актуальность.** Ветряная оспа занимает ведущие позиции в структуре инфекционной патологии в Республике Беларусь, ежегодно в стране регистрируется 50 000–80 000 случаев, в том числе 2500–4500 случаев среди лиц старше 15 лет. **Цель** – изучить распространенность IgG антител к вирусу *Varicella Zoster* среди населения Республики Беларусь и оценить относительный риск инфицирования для лиц разного возраста. **Материалы и методы.** Исследованы сыворотки крови 1190 человек в возрасте 2–75 лет, жителей всех 7 регионов Республики Беларусь. Антитела IgG определяли с использованием иммуноферментной тест-системы Serion ELISA classic *Varicella Zoster virus* IgG производства Virion\Serion, Германия. Сыворотки с содержанием антител более 100 мМЕ/мл расценивали как положительные. Динамику изменения доли иммунных лиц в разных возрастных группах определяли с помощью регрессионного анализа и оценивали по среднему темпу прироста. Для оценки риска инфицирования в различных возрастных группах использовали показатель относительного риска быть инфицированным (IRR). **Результаты и обсуждение.** Установлено, что выявляемость антител к вирусу IgG *Varicella Zoster* среди населения Республики Беларусь находится на уровне 85,5%, составляя от 82,0% до 89,7% в различных регионах страны. Уровень серопозитивных нарастает с возрастом (от 16,0% среди детей в возрасте 2 лет до 86,6% к 15–17 годам), составляет 95,4% в возрасте 18–25 лет, 97,1% в возрасте 26–35 лет и достигает 97,1–100% среди лиц более старшего возраста. К наиболее активному детородному возрасту 18–35 лет 3–5% женщин остаются восприимчивыми к этой инфекции. Расчетные данные по оценке риска инфицирования вирусом *Varicella Zoster* для лиц разного возраста свидетельствуют о том, что вероятность заболеть этой инфекцией наиболее высока среди детей 3–5 лет (IRR = 98,4). У взрослых она многократно снижается, но в возрастной группе 26–35 лет она все еще остается в два раза более высокой (IRR = 2,0), чем у лиц, достигших 46-летнего возраста. **Заключение.** Полученные данные по серопревалентности согласуются с данными по заболеваемости и позволяют предположить, что без социального управления эпидемическим процессом (вакцинация) потенциал инфекции остается достаточным для поддержания эпидемического процесса высокой интенсивности среди детей и средней интенсивности – среди молодых взрослых.

**Ключевые слова:** ветряная оспа, популяционный иммунитет, IgG антитела, относительный риск инфицирования  
Конфликт интересов не заявлен.

**Для цитирования:** Самойлович Е. О., Дронина А. М., Гузовская Т. С. и др. Популяционный иммунитет к вирусу *Varicella Zoster* в Республике Беларусь. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2020;19(6):28–35. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-6-28-35>.

### Population Immunity to *Varicella Zoster* Virus in the Republic of Belarus

EO Samoilovich\*\*<sup>1</sup>, AM Dronina<sup>1</sup>, TS. Guzovskaya<sup>2</sup>, GV Semeiko<sup>1</sup>, MA Yermalovich<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Republican Research & Practical Center for Epidemiology & Microbiology, Minsk, Republic of Belarus;

<sup>2</sup>Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

### Abstract

**Relevance.** Chickenpox occupies a leading position in the structure of infectious pathology in the Republic of Belarus; 50,000–80,000 cases are registered annually in the country, including 2500–4500 cases among people over 15. **Aims** – to study the prevalence of IgG antibodies to *Varicella Zoster* virus among the population of the Republic of Belarus and assess the relative risk of infection for people of different ages. **Materials and methods.** The blood sera of 1190 people aged 2–75 from all 7 regions of the Republic of Belarus were investigated. IgG antibodies were detected using Serion ELISA classic *Varicella Zoster Virus* IgG, Virion\Serion, Germany. Sera with an antibody concentration more than 100 mIU/ml were regarded as positive. The dynamics of the proportion of immune individuals

\* Для переписки: Самойлович Елена Олеговна, д. м. н., профессор, заведующая лабораторией вакциноуправляемых инфекций Республиканского научно-практического центра эпидемиологии и микробиологии, 220114, Республика Беларусь, г. Минск, ул. Филимонова, 23. +375 (17) 320-88-99, [esamoilovich@gmail.com](mailto:esamoilovich@gmail.com). © Самойлович Е. О. и др.

\*\* For correspondence: Samoilovich Elena O., Dr. Sci. (Med.), Republican Research & Practical Center for Epidemiology & Microbiology, str. Filimonova, 23, Minsk, 220114, Republic of Belarus. +375(17) 320-88-99 (office), +375(29) 348-05-36, [esamoilovich@gmail.com](mailto:esamoilovich@gmail.com). ©Samoilovich EO et al.



by age was determined by regression analysis and estimated by the average rate of increase. To assess the risk of infection in different age groups, an indicator of the relative risk of being infected (IRR) was used. **Results.** It has been established that the prevalence of IgG antibodies to Varicella Zoster virus among the population of the Republic of Belarus is 85.5%, ranging from 82.0% to 89.7% in various regions of the country. The level of seropositive increases with age (from 16.0% among children aged 2 years to 86.6% by 15–17 years), it is 95.4% at the age of 18–25 years, 97.1% at the age of 26–35 years and remains at the level of 97.1–100% among older people. In the most active childbearing age of 18–35 years, 3–5% of women are susceptible to this infection. Varicella Zoster virus infection risk assessment data for people of different ages indicate that the probability of getting this infection is highest among children 3–5 years old (IRR = 98.4). In adults, it decreases many times, but in the age group of 26–35 years, it still remains two times higher (IRR = 2.0) than in people reached 46 years of age. **Conclusions.** The obtained data on seroprevalence are consistent with the data on morbidity and suggest that, without social management of the epidemic process (vaccination), the infection potential remains sufficient to maintain the high-intensity epidemic process among children, and medium intensity among young adults.

**Keywords:** chickenpox, population immunity, IgG antibodies, relative risk of being infected  
No conflict of interest to declare.

**For citation:** Samoilovich EO, Dronina AM, Guzovskaya TS, et al. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2020;19(6):28–35 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-6-28-35>.

## Введение

Ветряная оспа занимает ведущие позиции в структуре инфекционной патологии в Республике Беларусь, ежегодно в стране регистрируется от 50 000 до 80 000 заболевших, в том числе 2500–4500 человек среди лиц старше 15 лет [1]. После первичного инфицирования вирус *Varicella Zoster* пожизненно персистирует в организме, возможна периодическая его реактивация, приводящая к вторичной эндогенной инфекции и к выделению вируса ветряной оспы в окружающую среду (опоясывающий лишай). Установлено, что заболеваемость и тяжесть опоясывающего лишая увеличиваются с возрастом, особенно прогрессируя после 50 лет, что связано со снижением клеточного иммунитета [2–4]. По оценочным данным, среди взрослых, достигших 85-летнего возраста, примерно половина имеет по крайней мере один эпизод опоясывающего лишая. Результаты исследований, выполненных в Канаде, Израиле, Японии, Тайване и США, показывают, что скорректированная на возраст заболеваемость опоясывающим лишаем в общей популяции варьирует от 3,4 до 5,0 случаев на 1000 человеко-лет и от 8 до 11 случаев на 1000 человеко-лет среди лиц в возрасте старше 65 лет [5]. Согласно данным, полученным в 27 странах Европы, показано, что заболеваемость опоясывающим лишаем варьирует в зависимости от страны и составляет от 2,0 до 4,6 на 1000 человеко-лет, без четко определенной географической привязки [6].

Особую опасность инфицирование вирусом *Varicella Zoster* несет во время беременности, как для женщины (высокая частота развития пневмонии), так и для плода. Трансплацентарная передача вируса в первые 28 недель гестации может приводить к самопроизвольному прерыванию беременности либо рождению ребенка с синдромом врожденной ветряной оспы, который характеризуется пороками развития мозга, глаз, кожи,

скелета и другой патологией. Инфицирование плода в поздние сроки гестации или непосредственно перед родами ведет к возникновению ветряной оспы новорожденного, которая отличается высоким риском развития пневмоний и других серьезных осложнений [7–11]. По данным литературы, риск инфицирования во время беременности составляет 0,5–3 на 1000 беременностей [8,10].

Несмотря на то, что наиболее подверженными инфицированию вирусом *Varicella Zoster* являются дети, и перенесенная инфекция оставляет пожизненный иммунитет, первичное инфицирование может иметь место и у лиц 18 лет и старше, что свидетельствует о наличии неиммунных в отношении этой инфекции и среди взрослых. Данные по иммунологической структуре населения к вирусу *Varicella Zoster* в Республике Беларусь отсутствуют. Проведение таких исследований является целесообразным, так как его результаты предоставят обоснование для определения риска инфицирования в различных возрастных группах и оценки целесообразности внедрения вакцинации в будущем.

**Цель настоящего исследования** – установить распространенность антител IgG к вирусу *Varicella Zoster* среди населения Республики Беларусь и оценить относительный риск инфицирования для лиц разного возраста.

## Материалы и методы

Подбор лиц для обследования осуществляли путем кластерной многоступенчатой случайной выборки с учетом географического принципа и возраста [12,13]. Определение размера выборки проводили с учетом численности населения Республики Беларусь, приемлемой точности ( $\pm 7\%$ ), уровня достоверности (95%). Поскольку ранее исследования популяционного иммунитета к ветряной оспе в стране не проводились, за ожидаемый уровень серопревалентности был принят 80% на основании данных литературы по уровню



## Original Articles

серопревалентности к вирусу *Varicella Zoster* в странах Европейского региона [14].

В соответствии с расчетными данными минимальный размер выборки для каждого из 7 регионов (6 областей и г. Минск) Республики Беларусь при коэффициенте дизайна 1 составил 126 человек (данное число определено для численности населения 100 тыс. человек и более). С учетом этого расчетного числа для каждого региона минимальное репрезентативное число обследуемых лиц для Республики Беларусь составляет 882.

Для оценки популяционного иммунитета по возрастам определены семь ключевых групп: 2–5, 6–15, 16–25, 26–35, 36–45, 46–55 и 56 лет и старше. В соответствии с приказом МЗ РБ № 360 от 25.03.2019 г. «Об оценке состояния популяционного иммунитета» и письменным согласием каждого из обследуемых проведен забор и исследованы сыворотки крови 1190 человек в возрасте 2–75 лет из 7 регионов Республики Беларусь (6 областей: Брестской – 175, Витебской – 143, Гомельской – 172, Гродненской – 133, Минской – 177, Могилевской – 146 и г. Минска – 244). До проведения исследования сыворотки крови хранились при -20 °С в соответствии с Санитарными нормами и правилами «Требования безопасности при осуществлении работ с условно-патогенными микроорганизмами и патогенными биологическими агентами, к организации и проведению их учета,

хранения, передачи и транспортировки», утвержденными Постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь 06.01.2017 г. № 2.

Оценку иммунитета к вирусу *Varicella Zoster* проводили на основании обнаружения IgG в сыворотке крови с использованием иммуноферментной тест-системы Serion ELISA classic *Varicella Zoster Virus IgG* производства Virion\Serion, Германия. Концентрацию антител рассчитывали в соответствии с инструкцией производителя в мМЕ/мл. Сыворотки с содержанием антител более 100 мМЕ/мл расценивали как положительные, с содержанием антител в пределах 50–100 мМЕ/мл – как сомнительные, менее 50 мМЕ/мл – как отрицательные. При обработке результатов сыворотки крови, содержащие антитела в концентрации 50–100 мМЕ/мл, были отнесены к отрицательным.

Динамику накопления доли иммунных лиц по возрастам определяли с помощью регрессионного анализа и оценивали по темпу прироста [15]. Вероятность инфицирования вирусом *Varicella Zoster* для лиц разного возраста оценивали в различных возрастных группах с использованием показателя относительного риска быть инфицированным (IRR) [12,15]. За референтную была принята возрастная группа 46–55 лет с долей неиммунных лиц 1,4%.

Обработка данных и анализ результатов исследования проводились с использованием программ

**Таблица 1. Доля серопозитивных лиц и концентрация антител (IgG) к вирусу *Varicella Zoster* в регионах Республики Беларусь**

**Table 1. The proportion of seropositive individuals and concentration IgG antibodies to *Varicella Zoster* virus in regions of the Republic of Belarus**

Регионы Regions	Число обследо- ванных Number of investigated	Число серопози- тивных Number of seropositive	Доля серопози- тивных (%) Proportion of seropositive, %	ДИ 95% CI 95%	Среднегрупповая концентрация антител у серопозитивных, (M±m) мМЕ/мл Average group concentration of antibodies among seropositive, (M ± m) mIU/ml
Брестский Brest	175	153	87,4	82,51 – 92,34	1120,16±55,42
Витебский Vitebsk	143	123	86,0	80,33–91,70	1031,40 ± 62,91
Гомельский Gomel	172	146	84,9	79,53–90,24	1104,17 ± 67,35
Гродненский Grodno	133	117	88,0	82,44–93,50	979,19 ± 65,96
г. Минск Minsk city	244	200	82,0	77,14–86,79	1037,82 ± 84,46
Минский Minsk	177	147	83,1	77,52–88,58	1097,55 ± 137,13
Могилевский Mogilev	146	131	89,7	84,80–94,65	1011,65 ± 57,80
<b>Республика Беларусь</b> Republic of Belarus	1190	1017	85,5	83,46–87,47	1057,47 ± 31,36

**Таблица 2. Доля серопозитивных лиц в возрастных группах населения Республики Беларусь и концентрация антител (IgG) к вирусу *Varicella Zoster***

**Table 2. The proportion of seropositive individuals in different age groups of the Republic of Belarus and concentration IgG antibodies to *Varicella Zoster* virus**

Возраст, лет Age, years	Число обследованных Number of investigated	Число серопозитивных Number of seropositive	Доля серопозитивных, (%) Proportion of seropositive, %	ДИ 95% CI 95%	Среднегрупповая концентрация антител у серопозитивных, (M±m) мМЕ/мл Average group concentration of antibodies among seropositive, (M ± m) mIU/ml
2–5	160	58	36,3	28,85–43,75	1478,77 ± 125,00
6–15	210	167	79,5	74,04–84,96	1184,60 ± 61,87
16–25	270	251	93,0	89,96–96,04	1125,72 ± 83,19
26–35	210	204	97,1	94,89–99,39	888,92 ± 37,24
36–45	200	200	100,0	–	972,84 ± 85,80
46–55	70	69	98,6	95,90–100,0	832,11 ± 66,48
56 и старше 56 and older	70	68	97,1	93,20–100,0	1117,25 ± 77,98
Всего Total	1190	1017	85,5	83,46–87,47	1057,47 ± 31,36

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, средняя арифметическая концентрации антител ( $M \pm m$ ), критерий  $t$  (Стьюдента). Доверительные интервалы определяли методом Клоппера–Пирсона [ДИ 95%]. Результаты признавались статистически значимыми, если значение ошибки 1-го рода ( $p$ ) было меньше 0,05, а мощность критерия ( $M_k$ ) превышала 80%.

### Результаты и обсуждение

Результаты исследования по обнаружению антител IgG к вирусу *Varicella Zoster* у 1190 жителей из всех 7 регионов Республики Беларусь в возрасте от 2 до 75 лет показали, что антитела в концентрации более 100 мМЕ/мл имели 1017 (85,5% [95% ДИ: 83,46–87,47]), у 12 человек концентрация антител находилась в пределах 50–100 мМЕ/мл, у 161 (13,5%) обследованного антитела не были выявлены (табл. 1).

Доля серопозитивных к вирусу *Varicella Zoster* лиц в регионах Республики Беларусь колебалась от 82,0% [95% ДИ: 77,14–86,79] (г. Минск) до 89,7% [95% ДИ: 84,80–94,65] (Могилевская область) ( $p > 0,05$ ).

Доля серопозитивных лиц значительно различалась в возрастных группах населения и составила: 36,3% [95% ДИ: 28,85–43,75] среди детей 2–5 лет, 79,5% [95% ДИ: 74,04–84,96] – 6–15 лет, 93,0% [95% ДИ: 89,96–96,04] – в возрастной группе

16–25 лет, более 97% – 26 лет и старше ( $p < 0,05$ ) (табл. 2).

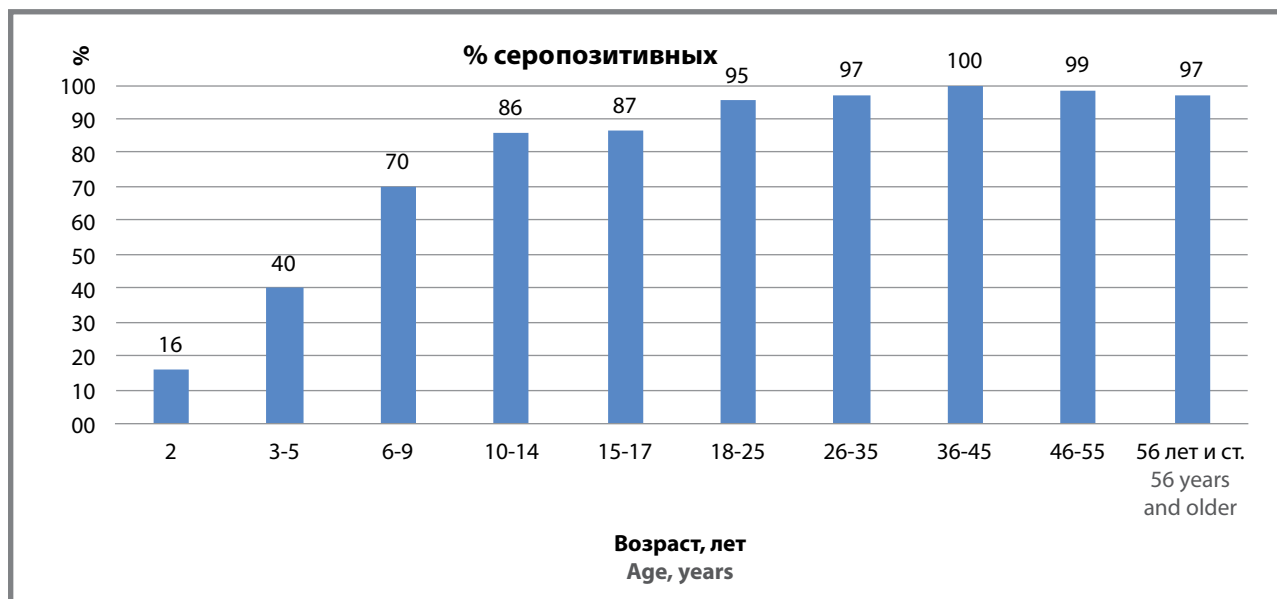
Наряду с данными серопревалентности не менее важную информацию о состоянии популяционного иммунитета дает концентрация антител у серопозитивных. В проведенных нами исследованиях наиболее высокая среднегрупповая концентрация антител (1478,77 мМЕ/мл) была выявлена среди детей 2–5 лет (см. табл. 2). Далее она постепенно снижалась, составив 832,11 мМЕ/мл в возрастной группе 46–55 лет. Среди лиц 56 лет и старше среднегрупповая концентрация антител повышается до 1117,25 мМЕ/мл. Вероятно, это связано с реактивацией инфекции в виде опоясывающего лишая, который, как известно, отмечается у 30% лиц данного возраста [2,3]. Необходимы дополнительные исследования, которые смогут подтвердить либо опровергнуть это предположение.

Для более детального анализа динамики накопления серопозитивных возрастные группы 2–5 лет, 6–15 и 16–25 лет были разбиты на подгруппы с меньшим возрастным интервалом (рис. 1). Как следует из рисунка, доля серопозитивных была самой низкой – 16,0% [95% ДИ: 1,63–30,37] в возрасте 2 года, затем нарастала среди детей дошкольного и младшего школьного возраста – с 40,0% [95% ДИ: 31,74–48,26] в группе 3–5-летних до 70,1% [95% ДИ: 60,49–79,73] – среди 6–9-летних, достигая 86,0% [95% ДИ: 79,19–92,80] среди детей 10–14 лет, 86,6% [95% ДИ: 79,82–93,38] – в возрастной группе 15–17 лет. В возрастной группе 18–35 лет серопозитивными были 96% лиц (18–25 лет – 95,4% [95% ДИ: 92,48–98,34], 26–35 лет – 97,1% [95% ДИ: 94,89–99,39]). Таким образом, в наиболее

Original Articles

**Рисунок 1. Доля серопозитивных к вирусу *Varicella Zoster* лиц в возрастных группах населения Республики Беларусь**

**Figure 1. The proportion of individuals seropositive to *Varicella Zoster* virus in different age groups of the Republic of Belarus**



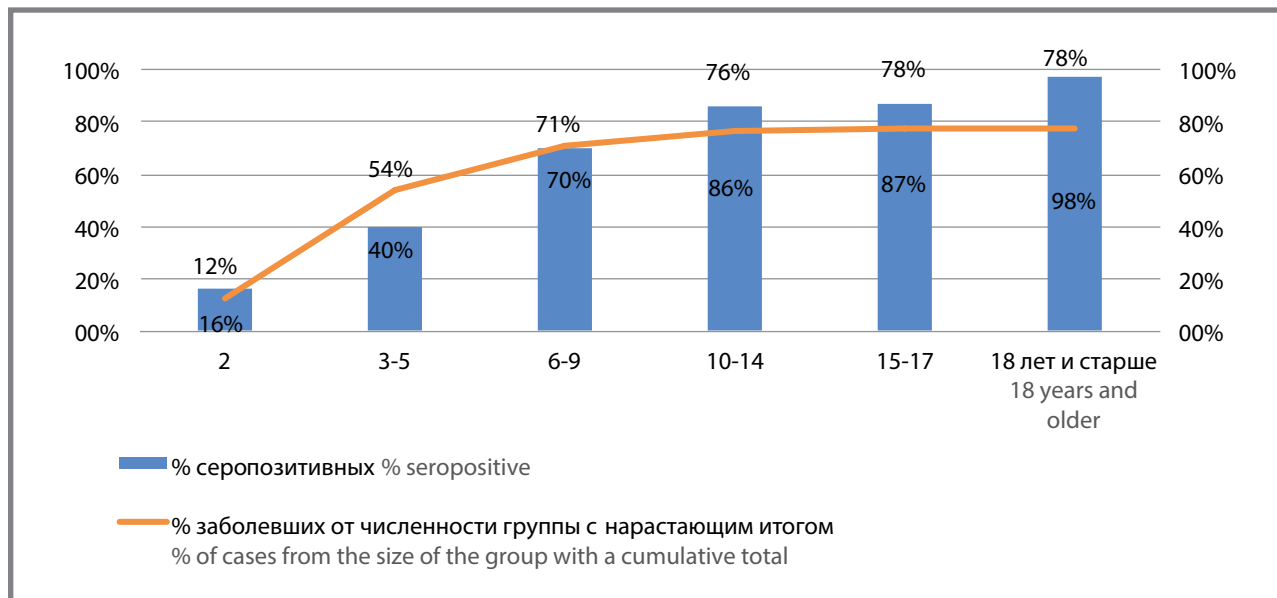
активном детородном возрасте 18–35 лет среди обследованных лиц женского пола 3–5% оставались восприимчивыми к вирусу *Varicella Zoster*. Расчет, согласно данным национального статистического комитета Республики Беларусь за 2019 г., показал, что в абсолютных числах 33 063–55 105 женщин рискуют получить эту инфекцию во время беременности [16].

Учитывая, что контагиозность ветряной оспы высокая (96%) и после заболевания остается стойкий

иммунитет, при наличии достаточного количества источников инфекции в коллективе (больные ветряной оспой и опоясывающим лишаем) отмечается высокая скорость накопления иммунной прослойки, особенно среди дошкольников. По нашим данным, основанным на результатах изучения иммунологической структуры населения, средний темп прироста иммунных детей с 2 до 5 лет составляет 8% в год, с 6 до 9 лет снижается до 7,5%. К 9 годам в популяции накапливается в среднем

**Рисунок 2. Модель формирования невосприимчивости к ветряной оспе по возрастам (0–17 лет, % с нарастающим итогом) на основании данных заболеваемости и доля серопозитивных в возрастных группах населения**

**Figure 2. Model of the formation of resistance to chickenpox by age (0–17 years, % with a cumulative total) based on morbidity data and the percentage of seropositive individuals in different age groups**



70,1% серопозитивных лиц. Благодаря исчерпанию восприимчивых к ветряной оспе скорость формирования иммунной прослойки в 10–14 лет существенно снижается до 3,2% в год и в группе 14–17 лет составляет лишь 0,2% в год. К 17 годам в популяции формируется почти 90%-я иммунная прослойка, однако оставшаяся часть популяции все еще неиммунна и достаточна для поддержания эпидемического процесса средней интенсивности. Полученные результаты подтверждают ранее представленные данные о вовлечении в эпидемический процесс ветряной оспы различных возрастных групп населения [1].

Данные нашего сероэпидемиологического исследования коррелируют с рассчитанной ранее моделью формирования невосприимчивости к ветряной оспе у детей 0–17 лет, которая была построена на основе оценки прироста с нарастающим итогом переболевших ветряной оспой лиц каждого года жизни [7]. При построении модели использовались эпидемиологические данные (доля переболевших ветряной оспой детей каждого года жизни, представленная в виде повозрастной динамики изменения доли случаев заболеваний с нарастающим итогом по отношению к предыдущему значению) (коэффициент корреляции Спирмена  $R_s = 0,96$ ) (рис. 2).

Уровень невосприимчивых к вирусу *Varicella Zoster*, выявленный при проведении исследования по выявлению антител IgG, оказался несколько выше ранее полученных расчетных данных на основе количества выявленных заболевших в каждой возрастной группе детей. Вероятно, это связано с наличием скрытых источников инфекции, неполным выявлением и регистрацией пациентов с ветряной оспой, которые участвуют в распространении вируса и формировании иммунной прослойки населения.

Значимость отдельных групп населения в распространении ветряной оспы оценивали на основании данных серопозитивности в различных возрастных группах и использовали показатель относительного риска быть инфицированным (IRR). За референтную была принята возрастная группа 46–55 лет с долей неиммунных лиц 1,4%. Как показывают расчетные данные, вероятность встретить неиммунного в отношении вируса *Varicella Zoster* была наибольшей среди детей 3–5 лет (IRR = 98,4). Она снижалась с возрастом, составляя 21,7 для возрастной группы 6–9 лет, 11,2 – 1–14 лет, 8,2 – 15–17 лет, 3,3 – 18–25 лет, 2,0 – 26–35 лет. Следует отметить, что и в возрастной группе 26–35 лет эта вероятность в два раза превышала таковую в референтной группе (у лиц, достигших 46 лет), что свидетельствует о вовлеченности лиц детородного возраста в эпидемический процесс ветряной оспы.

Анализ данных литературы показывает, что островные популяции и жители тропических стран Южной Азии инфицируются вирусом *Varicella Zoster*

в более старшем возрасте в сравнении с жителями Европы, Российской Федерации, Северной Америки [5,16–19]. Исследование, выполненное в Южной Индии, показало, что медицинские работники имеют высокий риск внутрибольничного инфицирования *Varicella Zoster* и могут в дальнейшем передать инфекцию восприимчивым госпитализированным пациентам, а также другим восприимчивым детям и взрослым [20]. Более высокие риски приобретения и передачи инфекции также были выявлены у медицинского персонала из тропических стран, работающего в регионах с умеренным климатом. Исследования серопревалентности у работников здравоохранения или студентов продемонстрировали колебания уровней серонегативных в диапазоне от < 5% в США до 14 – 9% в Саудовской Аравии, 26% – в Индии и около 50% – в Шри-Ланке [15]. В то же время проведенные недавно исследования в Лаосской Народно-Демократической Республике показали, что к возрасту 15 лет более 80% обследованной популяции (3139 человек в возрасте 9 месяцев – 46 лет) имели антитела к вирусу *Varicella Zoster*, наибольшее накопление серопозитивных лиц отмечалось в возрастных группах 1–5 и 6–7 лет [21].

В соответствии с опубликованными данными, в зависимости от уровня серопревалентности к вирусу *Varicella Zoster* в Европейском регионе выделяют три группы стран. Первую группу представляют те страны, где 70%-й уровень серопозитивности достигается уже к 5 годам (Бельгия, Люксембург, Нидерланды). Во вторую группу входят страны, где к возрасту 5 лет уровень серопозитивности составляет менее 70%, однако среди 10-летних он превышает 90% (Финляндия, Франция, Германия, Исландия, Ирландия, Словения, Испания, Швейцария). К третьей группе относятся страны, где уровень серопозитивности не достигает 90% среди 10-летних (Греция, Италия, Польша, Словакия, Объединенное Королевство) [14]. Как показывают результаты наших исследований, к третьей группе стран относится и Республика Беларусь.

Полученные данные свидетельствуют о том, что у подавляющего большинства обследованных лиц в Республике Беларусь сероконверсия наступала до достижения взрослого возраста. Однако в возрасте 18–35 лет 3–5% обследованных лиц все еще оставались серонегативными. В более старших возрастах доля восприимчивых лиц снижалась, но, тем не менее, 1–2% обследованных продолжали оставаться не иммунными в отношении этого заболевания. Наличие прослойки восприимчивых лиц детородного возраста свидетельствует о существующем риске инфицирования вирусом *Varicella Zoster* во время беременности и рождения ребенка с врожденной ветряной оспой.

### Заключение

Проведенные исследования показали, что распространенность IgG антител к вирусу *Varicella*



## Original Articles

Zoster среди населения Республики Беларусь в возрасте 2–75 лет находится на уровне 85,5% с колебаниями от 82,0% до 89,7% в различных регионах страны. Уровень серопозитивных нарастает с возрастом (от 16,0% среди детей в возрасте 2 лет до 86,6% к 15–17), составляет 95,4% у лиц в возрасте 18–25 лет, 97,1% – в возрасте 26–35 лет и достигает 97,1–100% среди лиц более старшего возраста. К наиболее активному детородному возрасту 18–35 лет 3–5% женщин остаются восприимчивыми к этой инфекции.

Расчетные данные по оценке риска инфицирования вирусом *Varicella Zoster* для лиц разного возраста свидетельствуют о том, что

вероятность заболеть наиболее высока среди детей 3–5 лет (IRR = 98,4). У взрослых она многократно снижается, но в возрастной группе 26–35 лет все еще остается в два раза более высокой, чем у лиц, достигших 46-летнего возраста (IRR = 2,0).

Полученные данные по серопревалентности согласуются с данными заболеваемости и позволяют предположить, что без социального управления эпидемическим процессом (вакцинация) потенциал инфекции остается достаточным для поддержания эпидемического процесса высокой интенсивности среди детей, и средней интенсивности – среди молодых взрослых.

## Литература

1. Дронина А. М., Гузовская Т. С., Самойлович Е. О. Тенденции в эпидемическом процессе ветряной оспы в условиях его естественного развития. // Медицинский журнал. 2019. № 4. С. 5357. Доступно на: <https://medmag.bsmu.by/category71/article3097/>
2. Gauthier A., Breuer J., Carrington D., et al. Epidemiology and cost of herpes zoster and post-herpetic neuralgia in the United Kingdom. *Epidemiol. Infect.* 2009. Vol. 137, № 1. P. 3847 <https://doi.org/10.1017/S0950268808000678>.
3. Sauerbrei A. Diagnosis, antiviral therapy, and prophylaxis of varicella-zoster virus infections // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2016, Vol.35, № 5. P. 723734. <https://doi.org/10.1007/s10096-016-2605-0>
4. Bricout H, Haugh M, Olatunde O, et al. Herpes zoster-associated mortality in Europe: a systematic review. *BMC Public Health.* 2015;15:466. <https://doi.org/10.1186/s12889-015-1753-y>
5. Varicella and herpes zoster vaccines: WHO position paper, June 2014. *Wkly Epidemiol Rec.* 2014 Jun 20;89(25):265287. Доступно на: <https://www.who.int/wer/2014/wer8925.pdf>.
6. Pinchinat S, Sebrían-Cuenca AV, Bricout H, et al. Similar herpes zoster incidence across Europe: results from a systematic literature review. *BMC Infect Dis* 2013;13:170. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-13-170>.
7. Duff MD. Diagnosis and management of CMV infection in pregnancy // *Perinatology.* 2010. Vol. 1. P. 612. Доступно на: <https://www.perinatology.com/exposures/Infection/CMV/Cytomegalovirus.htm>.
8. Shrim A, Koren G, Yudin MH, et al. Management of varicella infection (chickenpox) in pregnancy // *Journal of obstetrics and gynaecology. Canada.* 2012. Vol.34, №3. P. 287292. [https://doi.org/10.1016/S1701-2163\(16\)35190-8](https://doi.org/10.1016/S1701-2163(16)35190-8).
9. Blumental S, Lepage P. Management of varicella in neonates and infants. *BMJ Paediatr Open.* 2019;3(1). <https://doi.org/10.1136/bmjpo-2019-000433>
10. McKendrick MW, Alston S. VZV infection in pregnancy: a retrospective review over 5 years in Sheffield and discussion on the potential utilisation of varicella vaccine in prevention // *The Journal of infection.* 2007. Vol. 55, № 1. P. 6467. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2007.02.003>
11. Harger JH, Ernest JM, Thurnau GR, et al. Frequency of congenital varicella syndrome in a prospective cohort of 347 pregnant women. // *Obstet Gynecol.* 2002 Aug;100(2):260265 [https://doi.org/10.1016/s0029-7844\(02\)02059-8](https://doi.org/10.1016/s0029-7844(02)02059-8)
12. Ланц С. Медико-биологическая статистика. пер. с англ. М.: Практика, 1998. 459 с.
13. WHO Regional Office for Europe. Guidance on conducting serosurveys in support of measles and rubella elimination in the WHO European Region. – 2013. – 25 p.
14. Bollaerts K, Riera-montes M, Heininger U, et al. A systematic review of varicella seroprevalence in European countries before universal childhood immunization: deriving incidence from seroprevalence data. *Epidemiol. Infect.* 2017. Vol. 145, № 13. P. 2666–2677. <https://doi.org/10.1017/S0950268817001546>.
15. Чистенко Г. Н., Бандэцкая М. И., Близнюк А. М. и др. Эпидемиологическая диагностика: учеб. пособие. ред. Мн: БГМУ, 2007. 148 с.
16. Национальный статистический комитет Республики Беларусь. Половозрастная структура среднегодовой численности населения по Республике Беларусь за 2019 год. Мн. 2020. 92 с. Доступно на: <https://www.belstat.gov.by/upload/iblock/714/714b7cadb0c6d79aa77a7b77531cc69f.pdf>.
17. Дронина А. М., Гузовская Т. С., Самойлович Е. О. Модель формирования невосприимчивости к ветряной оспе по возрастам. // Всероссийский конгресс Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика, 14–15 октября 2019. С-Петербург, 2019. с. 64.
18. Lolekha S., Tanthiphabha W., Sornchai P. Effect of climatic factors and population density on Varicella Zoster virus epidemiology within a tropical country. // *Am. J Trop Med Hyg.* 2001. Vol. 64, № 3–4. P. 131–136. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2001.64.131>
19. Ермоленко, М. В. Серологический мониторинг в системе эпидемиологического надзора за ветряной оспой: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.02.02 / М. В. Ермоленко; ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека Российской Федерации. М. 2014. 22 с.
20. Richard VS, Kenneth J, John TJ, et al. Should health care workers in the tropics be immunized against varicella? // *Journal of Hospital Infection.* 2001. Vol. 47. P. 243245. <https://doi.org/10.1053/jhin.2000.0855>.
21. Nouanonthong P, Hübschen JM, Billamay S, et al. Varicella Zoster and fever rash surveillance in Lao People's Democratic Republic. // *BMC Infect Dis.* 2019 May 8;19(1):392. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-3990-7>.

## References

1. Dronina A. M., Guzovskaya T. S., Samoilovich E. O. Tendencii v epidemicheskom processe vetryanoi ospi v usloviyah ego estestvennogo razvitiya. *Medical Journal.* 2019;4:53–57. Available at: <https://medmag.bsmu.by/category71/article3097/> (In Russ).
2. Gauthier A, Breuer J, Carrington D, et al. Epidemiology and cost of herpes zoster and post-herpetic neuralgia in the United Kingdom // *Epidemiol. Infect.* 2009; 137(1):3847. <https://doi.org/10.1017/S0950268808000678>
3. Sauerbrei A. Diagnosis, antiviral therapy, and prophylaxis of varicella-zoster virus infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2016;35(5):723734. <https://doi.org/10.1007/s10096-016-2605-0>.
4. Bricout H, Haugh M, Olatunde O, et al. Herpes zoster-associated mortality in Europe: a systematic review. *BMC Public Health.* 2015;15:466. <https://doi.org/10.1186/s12889-015-1753-y>.
5. Varicella and herpes zoster vaccines: WHO position paper, June 2014. *Wkly Epidemiol Rec.* 2014 Jun 20; 89 (25):265287. Доступно на: <https://www.who.int/wer/2014/wer8925.pdf>.
6. Pinchinat S, Sebrían-Cuenca AV, Bricout H, et al. Similar herpes zoster incidence across Europe: results from a systematic literature review. *BMC Infect Dis* 2013;13:170. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-13-170>.
7. Duff MD. Diagnosis and management of CMV infection in pregnancy by patrick // *Perinatology.* 2010;1:612. Доступно на: <https://www.perinatology.com/exposures/Infection/CMV/Cytomegalovirus.htm>.
8. Shrim A, Koren G, Yudin M.H, et al. Management of varicella infection (chickenpox) in pregnancy // *Journal of obstetrics and gynaecology. Canada.* 2012;34(3):287292. [https://doi.org/10.1016/S1701-2163\(16\)35190-8](https://doi.org/10.1016/S1701-2163(16)35190-8).
9. Blumental S, Lepage P. Management of varicella in neonates and infants // *BMJ Paediatr Open.* 2019;3(1). <https://doi.org/10.1136/bmjpo-2019-000433>.
10. McKendrick MW, Alston S. VZV infection in pregnancy: a retrospective review over 5 years in Sheffield and discussion on the potential utilisation of varicella vaccine in prevention // *The Journal of infection.* 2007;55(1):6467. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2007.02.003>.
11. Harger JH, Ernest JM, Thurnau GR, et al. Frequency of congenital varicella syndrome in a prospective cohort of 347 pregnant women. *Obstet Gynecol.* 2002 Aug;100(2):260–265. [https://doi.org/10.1016/s0029-7844\(02\)02059-8](https://doi.org/10.1016/s0029-7844(02)02059-8).



12. Glanc S. *Medikobiologicheskaya statistika*. Moscow. Praktika. 1998.
13. WHO Regional Office for Europe. *Guidance on conducting serosurveys in support of measles and rubella elimination in the WHO European Region*. 2013:25.
14. Bollaerts K, Riera-montes M, Heining U, et al. *A systematic review of varicella seroprevalence in European countries before universal childhood immunization: deriving incidence from seroprevalence data* // *Epidemiol. Infect.* 2017;13:2666–2677. <https://doi.org/10.1017/S0950268817001546>.
15. Chistenko GN, Bandackaya MI, Bliznyuk AM, et al. *Epidemiologicheskaya diagnostika ucheb. posobie*. red. Minsk: Bgmu, 2007.
16. *Nacionalnii statisticheskii komitet Respubliki Belarus. Polovozrastnaya struktura srednegodovoi chislennosti naseleniya po Respublike Belarus za 2019 god*. Minsk. 2020. Available at: [https://www.belstat.gov.by/upload/iblock/714/714b7cabb0c6d79aa77a7b77531\\_cc69f.pdf](https://www.belstat.gov.by/upload/iblock/714/714b7cabb0c6d79aa77a7b77531_cc69f.pdf)
17. Dronina A.M., Guzovskaya T.S., Samoilovich E.O. *Model formirovaniya nevospriimchivosti k vetryanoi ospe po vozrastam. Vserossiiskii kongress Infekcionnie bolezni u detei\_ diagnostika\_ lechenie i profilaktika*, 14–15 oktyabrya, 2019. St. Petersburg, 2019:64.
18. Lolekha S, Tanthiphabha W, Sornchai P. *Effect of climatic factors and population density on Varicella Zoster virus epidemiology within a tropical country*. *Am. J Trop Med Hyg.* 2001; 64(3–4):1311–136. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2001.64.131>.
19. Ermolenko\_MV. *Serologicheskii monitoring v sisteme epidemiologicheskogo nadzora za vetryanoi ospoi: [dissertation]*: Moscow. 2014.
20. Richard VS, Kenneth J, John TJ, et al. *Should health care workers in the tropics be immunized against varicella?* *Journal of Hospital Infection.* 2001;47:243245. <https://doi.org/10.1053/jhin.2000.0855>
21. Nouanthon P, Hübschen JM, Billamay S, et al. *Varicella Zoster and fiver rash surveillance in Lao People's Democratic Republic*. *BMC Infect Dis.* 2019 May 8;19(1):392. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-3990-7>.

## Об авторах

- **Елена Олеговна Самойлович** – д. м. н., профессор, заведующая лабораторией вакциноуправляемых инфекций Республиканского научно-практического центра эпидемиологии и микробиологии, +375(17) 320-88-99, [esamoilovich@gmail.com](mailto:esamoilovich@gmail.com).
- **Алина Михайловна Дронина** – к. м. н., доцент, заместитель директора по научной работе Республиканского научно-практического центра эпидемиологии и микробиологии. +375(17) 320-69-77, [alinadronina@mail.ru](mailto:alinadronina@mail.ru).
- **Тамара Сергеевна Гузовская** – к. м. н., доцент кафедры эпидемиологии Белорусского государственного медицинского университета. +375(17) 365-94-23, [tamara\\_guzovskaya@mail.ru](mailto:tamara_guzovskaya@mail.ru).
- **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](mailto: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](mailto:yermalovich@mail.ru).

Поступила: 13.05.2020. Принята к печати: 02.11.2020.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

## About the Authors

- **Elena O. Samoilovich** – Dr. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Vaccine-Controlled Infections of Republican Research & Practical Center for Epidemiology & Microbiology, srt. Filimonova, 23, Minsk, 220114, Republic of Belarus. +375 (17) 320-88-99 (office), +375(29) 348-05-36, [esamoilovich@gmail.com](mailto:esamoilovich@gmail.com).
- **Alina M. Dronina** – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Deputy Director of Research of the Republican Scientific and Practical Center of Epidemiology and Microbiology. +375(17) 320-69-77, [alinadronina@mail.ru](mailto:alinadronina@mail.ru).
- **Tamara S. Guzovskaya** – Cand. Sci. (Med.), associate Professor of the Department of Epidemiology of the Belarusian State Medical University. +375 (17) 365-94-23, [tamara\\_guzovskaya@mail.ru](mailto:tamara_guzovskaya@mail.ru).
- **Galina V. Semeiko** – Cand. Sci. (Biol.), Leading Researcher of the Laboratory of Vaccine-Controlled Infections of the Republican Scientific and Practical Center of Epidemiology and Microbiology. +375(17) 325-70-97, [g-semeiko@yandex.ru](mailto:g-semeiko@yandex.ru).
- **Marina A. Yermalovich** – Cand. Sci. (Med) Leading Researcher of the Laboratory of Vaccine-Controlled Infections of the Republican Scientific and Practical Center of Epidemiology and Microbiology. +375 (17) 325-70-97, [yermalovich@mail.ru](mailto:yermalovich@mail.ru).

Received: 13.05.2020. Accepted: 02.11.2020.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

## ИНФОРМАЦИЯ ЕРБ

# ВОЗ оказывает странам Европейского региона поддержку в принятии ответных мер в связи с появлением нового варианта вируса

Пресс-релиз от 22.12.2020

Европейское региональное бюро ВОЗ оказывает странам Европейского региона поддержку после того, как 14 декабря 2020 г. было сделано сообщение о появлении в Соединенном Королевстве Великобритании и Северной Ирландии нового варианта вируса SARS-CoV-2.

Поддержка касается оценки рисков, рекомендаций в отношении вирусологических исследований, секвенирования и вакцинации, рекомендаций в отношении необходимых мер и информирования о рисках. В основе мер реагирования лежит координация действий партнеров и обмен информацией.

### Государственные органы Соединенного Королевства проинформировали ВОЗ о появлении нового варианта вируса SARS-CoV-2

По состоянию на 13 декабря 2020 г. в Соединенном Королевстве было выявлено в общей сложности 1108 подтвержденных случаев нового варианта вируса, получившего название VUI-2020.12.01. Этот вариант характеризуется рядом генетических изменений, распространяется главным образом на юго-востоке Англии.

Ученые в Соединенном Королевстве в срочном порядке проводят ряд эпидемиологических и вирусологических исследований с целью дальнейшего определения последствий любого изменения в свойствах вируса, в том числе в плане его передачи, тяжести вызываемого им заболевания, иммунного ответа организма (выработки антител) или эффективности вакцины.

### ВОЗ проводит оценку риска

Новому варианту вируса, выявленному в Соединенном Королевстве, присущи несколько комбинаций мутаций, особенно в гене S, и наблюдаются первые признаки того, что этот вариант, вероятно, может легче передаваться от человека человеку. Также имеется предварительная информация о том, что этот вариант может влиять на эффективность некоторых средств диагностики, и поэтому важно адаптировать системы тестирования к его выявлению. Свидетельства изменения степени тяжести

вызываемой вирусом болезни в настоящее время отсутствуют, однако этот аспект тоже детально исследуется.

Продолжение циркуляции вируса скорее всего приведет со временем к появлению многочисленных новых мутаций. Именно поэтому очень важно обеспечить выявление любых новых вариантов вируса посредством секвенирования, а также оценку их значения для общественного здоровья. Королевством мутации.

### Рекомендации ВОЗ

ВОЗ рекомендует всем странам по возможности увеличить объемы секвенирования вирусов SARS-CoV-2, обмениваться данными об их последовательностях на международном уровне и сообщать о случаях обнаружения мутаций, являющихся предметом особой озабоченности.

Необходимо оставить в силе все основные санитарно-противоэпидемические и ограничительные меры, доказавшие свою эффективность. К ним относятся тестирование, изоляция и лечение больных, отслеживание и помещение на карантин лиц, контактировавших с заболевшими, а также меры индивидуальной защиты для всего населения, такие как гигиена рук, физическое дистанцирование и ношение масок.

Чем больше людей пройдет вакцинацию, тем в большей степени снизится циркуляция вируса, а вследствие этого уменьшится и потенциальная возможность появления новых мутаций и вариантов.

ВОЗ рекомендует следовать основанному на учете рисков подходу в отношении международных поездок для минимизации трансграничного распространения вируса SARS-CoV-2, не допуская при этом чрезмерных ограничений международного транспортного сообщения.

Источник: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/news/news/2020/12/who-supports-european-countries-response-to-new-virus-variantWHO-supports-european-countries-response-to-new-virus-variant>

## Сравнительный анализ подходов к оценке качества инактивированных вакцин для профилактики гриппа на основе отечественных и международных нормативно-методических документов

Л. М. Хантимирова\*<sup>1</sup>, С. Г. Гусева<sup>1</sup>, В. А. Шевцов<sup>1</sup>,  
В. А. Меркулов<sup>1,2</sup>, В. П. Бондарев<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, Москва

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

### Резюме

**Актуальность.** Опыт борьбы с пандемией гриппа, вызванной штаммом А(Н1N1)2009, и существующие пробелы в стандартизации и оценке качества и эффективности вакцин для профилактики гриппа привели к тому, что в Европейском Союзе была признана необходимость пересмотра/обновления действующих Руководств, касающихся требований к разработке, качеству, проведению доклинических и клинических исследований вакцин для профилактики гриппа. В феврале 2018 г. в странах ЕС вступил в силу документ Европейского медицинского агентства (ЕМА) «Руководство по гриппозным вакцинам – модуль «Качество». Произошли изменения в правилах и нормах, касающихся процессов обращения лекарственных средств в Российской Федерации. В этой связи представляется целесообразной разработка гармонизированных с международными нормами и подходами научных и технических руководств в сфере обращения лекарственных средств. **Целью обзора** являлось проведение сравнительного анализа подходов к оценке качества вакцин для профилактики гриппа на основе отечественных и международных нормативно-методических документов. **Выводы.** Основные изменения в документе ЕМА «Руководство по гриппозным вакцинам – модуль «Качество» заключаются в новых подходах к стандартизации вакцин для профилактики гриппа, в частности, определения специфической активности инактивированных гриппозных вакцин с использованием альтернативных методов и изучения биологических, иммунологических и физико-химических характеристик антигена гемагглютинина (НА) с помощью широкого спектра новейших методов анализа. Результаты анализа подходов к оценке качества вакцин для профилактики гриппа могут быть полезны при разработке гармонизированных с международными нормами и подходами научных и технических руководств в сфере обращения лекарственных средств.

**Ключевые слова:** грипп, инактивированные вакцины, качество, фармакопея, Руководство ЕМА, специфическая активность гриппозной вакцины, гемагглютинин  
Конфликт интересов не заявлен.

**Для цитирования:** Хантимирова Л. М., Гусева С. Г., Шевцов В. А. и др. Сравнительный анализ подходов к оценке качества инактивированных вакцин для профилактики гриппа на основе отечественных и международных нормативно-методических документов. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2020;19(6):36–47. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-6-36-47>.

### Comparative Analysis of Approaches to Assess the Quality of Inactivated Influenza Vaccines: Regulatory Requirements in the Russian Federation and European Union

LM Khantimirova\*\*<sup>1</sup>, SG Guseva<sup>1</sup>, VA Shevtsov<sup>1</sup>, VA Merkulov<sup>1,2</sup>, VP Bondarev<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products

<sup>2</sup> I. M. Sechenov First Moscow State Medical University

\* Для переписки: Хантимирова Лейсан Маратовна, к. б. н., ведущий эксперт ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, 127051, Москва, Петровский бульвар, д. 8, 8-985-876-84-22. [khantimirova@expmed.ru](mailto:khantimirova@expmed.ru), ©Хантимирова Л. М. и др.

\*\* For correspondence: Leysan M. Khantimirova – Cand. Sci. (Biol.), Leading Expert of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, 8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russia. +7 (985) 876-84-22, [khantimirova@expmed.ru](mailto:khantimirova@expmed.ru).

**Abstract**

The experience with the influenza pandemic caused by strain A (H1N1) 2009 and the existing gaps in standardizing and evaluating the quality and effectiveness of vaccines for influenza prevention have led the European Union (EU) to recognize the need to review / update the current guidelines on requirements for the development, quality, and preclinical and clinical research. In February 2018 Guideline on influenza vaccines – quality module (EMA/CHMP/BWP/310834/2012 Rev.1) came into effect in the EU countries. The formation of the Eurasian Economic Union (EAEU) and the creation of a single market for pharmaceutical products entails the need to amend the current and the formation of new legislation, as well as changes in the rules and regulations regarding the pharmaceutical circulation processes in the Russian Federation: development, quality assurance in preclinical and clinical trials, monitoring the safety of medicines for medical use, in this regard, it seems appropriate to develop scientific and technical guidelines that are harmonized with international standards and approaches in the pharmaceutical field. **The aim** of the review was to conduct a comparative analysis of approaches to assessing the quality of vaccines for prevention influenza based regulatory requirements in the Russian Federation and European Union. **Conclusion.** In this article discusses the features of the requirements for the development and quality control of inactivated influenza vaccines in the Russian Federation and the EU. The article provides a comparative analysis of the requirements of the State Pharmacopoeia of the Russian Federation and the European Pharmacopoeia for quality indicators, which should be included in the regulatory documentation when registering the vaccine. The main changes in the EMA document «Guidelines for influenza vaccines – Quality module» consist of new approaches to standardizing vaccines for influenza prevention, in particular, determining the specific activity of inactivated influenza vaccines using adequate alternative methods and studying biological, immunological and physicochemical characteristics HA antigen using a wide range method. The results of the analysis of approaches to assessing the quality of vaccines for influenza prevention can be useful in developing harmonized with international norms and approaches scientific and technical guidelines in the pharmaceutical field.

**Key words:** influenza, inactivated vaccines, quality, pharmacopoeia, EMA guidelines, specific activity of influenza vaccine, hemagglutinin  
No conflict of interest to declare.

**For citation:** Khantimirova LM, Guseva SG, Shevtsov VA et al. Comparative Analysis of Approaches to Assess the Quality of Inactivated Influenza Vaccines: Regulatory Requirements in the Russian Federation and European Union *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2020;19(6):36–47 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-6-36-47>.

**Введение**

Грипп представляет собой серьезную проблему общественного здравоохранения, тяжелое течение инфекции и осложнения способны приводить к смертельным исходам, особенно в группах риска [1]. При ежегодных сезонных эпидемиях гриппа в мире заболевает от 3 до 5 млн человек, а смертность от гриппа и его осложнений составляет от 290 000 до 650 000 человек [2].

Вирус гриппа относится к семейству *Orthomyxoviridae*, родам *Influenza virus A, B, C*. Вирус гриппа типа D – новый тип вируса гриппа, впервые изолирован в 2011 г. от свиней в США – C/swine/Oklahoma/1334/2011 (C/OK), который по аминокислотной последовательности на 50% идентичен вирусу гриппа типа C, однако при этом не обладает кросс-реактивностью в отношении этого типа вируса [3].

Наибольшее разнообразие наблюдается среди вируса гриппа А. Тип А вируса гриппа в зависимости от антигенных свойств поверхностных белков гемагглютинаина (HA) и нейраминидазы (NA) подразделяется на подтипы. В настоящее время известно 18 подтипов HA и 11 подтипов NA. Вирусы гриппа В подразделяются на линии. Выделяют штаммы вирусов гриппа типа В линии Victoria и Yamagata [4].

Вирусы гриппа типа А имеют наибольшее эпидемическое значение из-за их уникальной способности к антигенной изменчивости в процессе реассортации [5].

Геном вирусов семейства *Orthomyxoviridae* представлен сегментированной линейной одноцепочечной

молекулой РНК негативной полярности. Геном вируса гриппа типа А состоит из 8 сегментов, каждый из которых кодирует один или несколько белков [4]. Следует отметить, что при смешанной инфекции для сегментированного генома характерны такие генетические взаимодействия, как реассортация, что обуславливает высокую изменчивость гриппа. Такие особенности вируса гриппа лежат в основе появления дрейфовых вариантов, что приводит к эпидемии, а в ряде случаев – к пандемии.

Своевременная вакцинация является одним из наиболее эффективных и безопасных, а также экономически целесообразных, в первую очередь при массовом применении, способов борьбы с гриппом.

Вакцины против гриппа классифицируют на инактивированные и живые. В мировой практике для контроля гриппа наиболее широко используются инактивированные вакцины. Инактивированные вакцины в свою очередь подразделяются на цельновирионные, расщепленные и субъединичные.

В зависимости от показаний к применению/назначению различают вакцины для профилактики сезонного, препандемического или пандемического гриппа.

Вакцины для профилактики гриппа могут содержать адъювант.

В зависимости от используемого в производстве субстрата для культивирования вируса гриппозные вакцины делятся на вакцины, полученные

с использованием развивающихся куриных эмбрионов (ПКЭ) или культур клеток (например, MDCK – перевиваемой клеточной линии почки собаки).

В настоящее время требования к качеству вакцин для профилактики гриппа регламентируются фармакопейными статьями Государственной Фармакопеи (ГФ) [6], монографиями Европейской фармакопеи (ЕФ) [7], Руководствами ЕМА [8,9] и рекомендациями ВОЗ [10,11]. Документы ВОЗ включают рекомендации к производству и контролю качества инактивированных вакцин [10] и рекомендации к оценке качества, безопасности и профилактической эффективности живых гриппозных вакцин для интраназального применения [11]. Европейская Фармакопея издания 10.0 включает монографии к расщепленной инактивированной (01/2008:0158), цельновирионной инактивированной (01/2008:0159), субъединичной инактивированной (01/2008:0869), субъединичной инактивированной виросомальной (01/2008:2053), субъединичной инактивированной культуральной (04/2009:2149), цельновирионной инактивированной культуральной (04/2009:2308), живой интраназальной гриппозной вакцине (07/2015:2772). Монография ЕФ к живой интраназальной вакцине была разработана и включена недавно, впервые представлена в издании 9.0. В РФ единственным документом, регламентирующим требования к качеству гриппозных вакцин, является Государственная Фармакопея. Требования к качеству гриппозных вакцин установлены фармакопейными статьями ГФ РФ XIV издания: ФС.3.3.1.0027.15 «Вакцина гриппозная живая» и ФС.3.3.1.0028.15 «Вакцина гриппозная инактивированная» [6].

В Европейском Союзе опыт борьбы с пандемией гриппа, вызванной штаммом А(Н1N1)2009, и существующие пробелы в стандартизации и оценке эффективности вакцин для профилактики гриппа привели к тому, что была признана необходимость пересмотра/обновления действующих руководств, касающихся требований к разработке, качеству, проведению доклинических и клинических исследований [12–14]. В феврале 2018 г. в странах ЕС вступил в силу документ Европейского медицинского агентства (ЕМА) «Руководство по гриппозным вакцинам – модуль «Качество»» («Guideline on influenza vaccines – quality module (EMA/CHMP/BWP/310834/2012 Rev.1)» [9,15].

Образование Евразийского экономического союза (ЕАЭС) и создание единого рынка лекарственных препаратов влечет за собой необходимость изменения действующего и формирование нового законодательства, а также изменения в правилах и нормах, касающихся процессов обращения лекарственных средств в Российской Федерации: разработки, обеспечения качества, доклинических и клинических исследований, мониторинга безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения. В этой связи представляется

целесообразной разработка гармонизированных с международными нормами и подходами научных и технических руководств в сфере обращения лекарственных средств.

**Цель настоящей работы** – проведение сравнительного анализа подходов к оценке качества вакцин для профилактики гриппа на основе отечественных и международных нормативно-методических документов.

В соответствии с целью работы были поставлены следующие задачи:

1. Рассмотреть требования к производственному процессу: к разработке кандидатного штамма для производства инактивированной вакцины и валидации процессов производства при регистрации вакцины и внесении изменений в штаммовый состав инактивированных сезонных вакцин.
2. Сравнить требования при регистрации инактивированной вакцины против гриппа к показателям качества, методам и нормам Европейской Фармакопеей и Государственной Фармакопеей РФ.
3. Рассмотреть основные изменения в требованиях к разработке и оценке качества вакцин, представленных в новом консолидированном Руководстве ЕМА «Руководство по гриппозным вакцинам – модуль «Качество»».

#### **Требования к производственному процессу: к разработке кандидатного штамма для производства инактивированной вакцины и валидации процессов производства**

Процесс производства вакцин против гриппа считается уникальным и сложным по сравнению с вакцинами против других инфекционных агентов. Одна из причин заключается в том, что потенциал изменчивости вирусов гриппа требует постоянного глобального мониторинга и ежегодного внесения изменений в штаммовый состав вакцины. Другая причина состоит в том, что быстрое распространение вирусов во время сезонных эпидемий, а также риск возникновения пандемии означает, что каждый этап процесса разработки гриппозных вакцин должен быть завершён в сжатые сроки.

В связи с потенциалом изменчивости вирусов гриппа и циркуляцией наиболее эпидемически активных штаммов ВОЗ дважды в год обновляет свои рекомендации в отношении сезонной вакцины (для северного и южного полушарий). Рекомендации штаммового состава для трехвалентных (два подтипа А и одна из линий В вирусов гриппа) вакцин основаны на данных мониторинга прошедшего эпидемического сезона и относятся к следующему. Следует отметить, что начиная с 2013–2014 гг. в северном полушарии рекомендуется состав четырехвалентной вакцины, в которую добавлена вторая линия вируса гриппа типа В (в дополнение к вирусам, входящим в состав обычных трехвалентных вакцин). Это связано с тем, что вирусы гриппа В линии Victoria и Yamagata являются антигенно



отличными и не индуцируют перекрестный иммунный ответ.

С 1973 г. ВОЗ предоставляет официальные рекомендации по составу вакцин против гриппа на основе информации, предоставленной Глобальной сетью ВОЗ по эпиднадзору за гриппом (GISN), которая в настоящее время является Глобальной системой ВОЗ по эпиднадзору за гриппом и ответным действиям (GISRS) [16].

Рекомендуемые для включения в состав вакцины вирусы гриппа дикого типа, как правило, плохо репродуцируются в развивающихся куриных эмбрионах, несмотря на то, что это наиболее широко используемый субстрат для размножения вируса гриппа. Для производства гриппозных вакцин используют кандидатные вакцинные штаммы (CVV). Кандидатный вакцинный штамм для производства сезонной вакцины для профилактики гриппа может представлять собой [9]:

- высокопродуктивный реассортантный вирус, полученный с помощью метода классической реассортации. Этот вирус содержит кодирующие HA и NA сегменты генома от эпидемически актуального штамма вируса гриппа, рекомендованного ВОЗ, а оставшиеся сегменты – от высокопродуктивного штамма-донора (PR8 или аналогичного штамма). Комбинация генома случайна, она определяется, к примеру, как 5:3 или 6:2, где первое число означает количество сегментов генома высокорепродуктивного штамма, а второе – рекомендованного вируса гриппа дикого типа; реассортант, как минимум, должен содержать HA и NA штамма вируса гриппа дикого типа;
- реассортантный вирус, полученный с помощью методов обратной генетики (в том числе с использованием искусственно синтезированных последовательностей генов вируса гриппа). Данные штаммы конструируются с определенным сочетанием в геноме и, как правило, содержат кодирующие HA и NA сегменты генома от эпидемически актуального штамма вируса гриппа и оставшиеся шесть сегментов генома от PR8 или других подходящих высокопродуктивных донорских штаммов;
- вирус, не являющийся реассортантным (вирус гриппа дикого типа).

Как правило, разрабатывают реассортанты вируса гриппа типа А. Реассортанты вирусов гриппа типа В, как правило, не используют.

Перспективно разработкой и поставками таких штаммов производителям вакцин для создания банков посевных материалов на производстве занимаются Сотрудничающие центры ВОЗ по гриппу (WHO Collaborating Centre (CC): VIDRL, CCDC, NIID, FCI, CDC), специализированные лаборатории ВОЗ (WHO Essential Regulatory Laboratory (ERL): TGA, NIID, NIBSC, CBER/FDA) и другие сертифицированные разработчики, специализирующиеся на получении штаммов-кандидатов для производства

сезонных вакцин для профилактики гриппа (например, NYMC, Seqirus) [9,16].

Процесс производства инактивированных вакцин против гриппа условно можно подразделить на 3 основных этапа:

1. Процесс создания банков посевных материалов (главный и рабочий посевные материалы).
2. Получение моновалентного нерасфасованного продукта (фармацевтической субстанции).
3. Получение готового лекарственного препарата (трех- или четырехвалентных вакцин).

Первый этап производства вакцины заключается в создании системы посевных вирусов (seed lot): главного посевного материала (ГПМ) и рабочего посевного материала (РПМ). Репродукцию посевного материала вируса гриппа осуществляют в развивающихся куриных эмбрионах (РКЭ) или в подходящих культурах клеток, таких как фибробласты куриных эмбрионов, клетки почек кур, а также с использованием диплоидной или перевиваемой клеточной линии [7]. Наиболее широко используемым субстратом для производства вакцин против гриппа является РКЭ. В соответствии с требованиями монографий ЕФ на гриппозные вакцины [7], Руководством ЕМА [9] и Рекомендациями ВОЗ [10] в случае, если в производстве вакцины используют РКЭ в качестве субстрата, то на этапе получения вирусного посевного материала следует использовать РКЭ категории SPF (*specific pathogen free* – свободных от специфической патогенной микрофлоры), а при производстве вакцины допускается использовать РКЭ категории SPF или РКЭ должны быть получены из здорового поголовья кур, которые контролируются методами, утвержденными местными ветеринарными органами. В соответствии с ГФ РФ [6] требования к РКЭ, используемых на различных этапах производства, не отличаются от ЕМА и ВОЗ, допускается использование РКЭ, полученных из птицеводств, благополучных по возбудителям, патогенным для человека (качество поставляемых эмбрионов должно быть подтверждено ветеринарными свидетельствами).

В соответствии с требованиями ЕФ и ГФ РФ РПМ представляет собой не более чем 15 пассажей от кандидатного вакцинного штамма. Готовая вакцина должна представлять собой первый пассаж от РПМ.

На следующем этапе после получения комплекса посевных материалов получают моновалентный объединенный вирусный сбор, для этого РПМ инкубируют при регулируемой температуре, собирают и объединяют вирусосодержащие аллантоисные жидкости. Далее моновалентный вирусный сбор инактивируют. Для инактивации могут применяться физические и химические методы. До или после инактивации моновалентный вирусный сбор концентрируют и очищают с помощью различных методов (например, ультрацентрифугирования). При получении расщепленных или субъединичных вакцин используют детергенты для расщепления



вирусных частиц. Готовый лекарственный препарат получают путем сведения моновалентных нерасфасованных продуктов.

С целью подтверждения, что при установленных параметрах процессы производства способны эффективно и воспроизводимо приводить к выпуску серий лекарственного препарата, которые отвечают заданным в спецификации нормам и требованиям к качеству, необходимо постоянно получать валидационные данные процесса производства. Одним из важнейших этапов технологического процесса (критических точек производства) является инаktivация вируса гриппа, используемого для производства вакцины. Процесс инаktivации должен приводить к инаktivации вируса гриппа в вакцине, не влияя на структуру антигенов HA и NA (не влияя на антигенные свойства вакцины). Исследования кинетики инаktivации следует проводить с использованием трех производственных серий, изготовленных в промышленном масштабе. В случае необходимости (например, когда подтверждена эквивалентность между процессом инаktivации в промышленном и опытно-производственных), может использоваться материал, взятый из серий опытно-промышленного производства. Процесс инаktivации должен быть валидирован [9].

Другим важнейшим этапом (критической точкой) производства, который требуется включить в программу валидации процесса в отношении расщепленных или субъединичных вакцин, является расщепление вируса гриппа. Эффективность расщепления следует подтверждать с помощью подходящих методов анализа (например, электрофореза в полиакриламидном геле с додецилсульфатом натрия или изопикнического ультрацентрифугирования в градиенте плотности сахарозы для образцов перед расщеплением и после). Следует суммировать данные о валидации процесса, как минимум,

для трех последовательно произведенных серий. Для аллантаоисных вакцин или для вакцин, получаемых в культурах клеток, необходимо подтвердить, что процесс инаktivации способен инаktivировать вирус лейкоза птиц и микоплазмы. Следует рассмотреть возможность подтверждения, инаktivирован ли указанный процесс также и другие патогенные для птиц агенты (например, аденовирус птиц).

Производственный процесс вакцин для профилактики гриппа может технически адаптироваться/оптимизироваться в зависимости от специфических характеристик конкретного штамма вируса гриппа.

### Требования Европейской Фармакопеи, Государственной Фармакопеи РФ и рекомендации ВОЗ к показателям качества, методам и нормам при производстве и выпуске инаktivированной вакцины против гриппа

В Российской Федерации основным и единственным документом, регламентирующим требования к качеству гриппозных вакцин, является Государственная Фармакопея. Фармакопейная статья ФС.3.3.1.0028.15 «Вакцина гриппозная инаktivированная» устанавливает требования к цельновирионной, расщепленной и субъединичным вакцинам.

В Европейском Союзе требования к качеству гриппозных вакцин установлены Европейской Фармакопей [7], а также отдельными Руководствами ЕМА [8, 9]. Следует отметить, что документы ВОЗ, касающиеся вопросов производства и контроля качества инаktivированных вакцин, носят рекомендательный характер, многие положения которых ссылаются на необходимость обсуждения и одобрения национальными регуляторными органами.

**Таблица 1. Требования к контролю качества вирусного посевного материала в соответствии с ГФ РФ, ЕФ и рекомендациями ВОЗ**

**Table 1. Requirements quality control of virus seed in accordance with the State Pharmacopoeia of the Russian Federation, European Pharmacopoeia and WHO recommendations**

Промежуточные продукты производства вакцин для профилактики гриппа Intermediate product of influenza vaccine manufacturing	ГФ РФ XIV Ph. Rus. 14	Европейская Фармакопея 10.0 European Pharmacopoeia 10.0		
	ФС.3.3.1.0028.15 Вакцина гриппозная инаktivированная FS.3.3.1.0028.15 Influenza vaccine inactivated	01/2008:0158 Вакцина для профилактики гриппа (расщепленная, инаktivированная) 01/2008:0158 Influenza vaccine (split virion, inactivated)	01/2008:0869 Вакцина для профилактики гриппа (субъединичная, инаktivированная) 01/2008:0869 Influenza vaccine (surface antigen, inactivated)	01/2008:0159 Вакцина для профилактики гриппа (цельновирионная, инаktivированная) 01/2008:0159 Influenza vaccine (whole virion, inactivated)
Вирусный посевной материал (внутрипроизводственный контроль) Virus seed lot (production control)	Не указаны Not specified	Подлинность антигенов HA и NA – испытания на каждом посевном материале Identity of the haemagglutinin and neuraminidase antigens – test for each seed lot РПМ: испытания на бактерии и грибы, микоплазмы Working virus seed lot: test for bacterial and fungal contamination and mycoplasmas		

**Таблица 2. Требования к контролю качества моновалентного объединенного сбора в соответствии с ГФ РФ, ЕФ и рекомендациями ВОЗ**

*Table 2. Quality control requirements for monovalent virus pool in accordance with the State Pharmacopoeia of the Russian Federation, European Pharmacopoeia and WHO recommendations*

Промежуточные продукты производства вакцин для профилактики гриппа Intermediate product of influenza vaccine manufacturing	ГФ РФ XIV Ph. Rus. 14	Европейская Фармакопея 10.0 European Pharmacopoeia 10.0			Рекомендации ВОЗ WHO recommendations
	ФС.3.3.1.0028.15 Вакцина гриппозная инактивированная FS.3.3.1.0028.15 Influenza vaccine inactivated	01/2008:0158 Вакцина для профилактики гриппа (расщепленная, инактивированная) 01/2008:0158 Influenza vaccine (split virion, inactivated)	01/2008:0869 Вакцина для профилактики гриппа (субъединичная, инактивированная) 01/2008:0869 Influenza vaccine (surface antigen, inactivated)	01/2008:0159 Вакцина для профилактики гриппа (цельновирioнная, инактивированная) 01/2008:0159 Influenza vaccine (whole virion, inactivated)	
Моновалентный объединенный сбор (внутри-производственный контроль) Monovalent pooled harvest (production control)	Не указаны Not specified	Антиген НА: количественное содержание (метод ОРИД) Haemagglutinin antigen: the content (an immunodiffusion test)			Антиген НА: количественное содержание (метод ОРИД) Haemagglutinin antigen: the content (an immunodiffusion test)
		Антиген НА: наличие и тип нейраминидазы. На первых 3-х моновалентных объединенных вирусных сборах от каждого рабочего посевного материала Neuraminidase antigen: the presence and type of neuraminidase antigen on the first 3 monovalent pooled harvests from each working seed lot.			Антиген НА: наличие нейраминидазы Neuraminidase antigen: the presence
		Подлинность: содержание НА и присутствие НА Identity: haemagglutinin content and presence of neuraminidase			
		Стерильность Sterility			Посторонние агенты Extraneous agents
		Остаточные инфекционные вирусы Residual infectious virus			Эффективность инаktivации Effective inactivation
		Химические вещества, используемые для разрушения вирусов: Chemicals used for disruption	Не требуется Not required		Химические вещества, используемые для разрушения вирусов. Альтернативно, испытания могут быть выполнены на финальном балке Chemicals used for disruption Alternatively, tests for chemicals may be performed on the final bulk.
		Чистота: не требуется Purity: not required	Чистота: наличие антигенов НА и NA Purity: present of haemagglutinin and neuraminidase antigens	Чистота: не требуется Purity: not required	Для субъединичных вакцин: наличие антигенов НА и NA The purity of monovalent pools intended for the preparation of subunit vaccine: presence of haemagglutinin and neuraminidase antigens

В таблицах 1–4 представлены требования к контролю качества вирусного посевного материала, моновалентного объединенного вирусного сбора, готовой нерасфасованной вакцины, готового лекарственного препарата (вакцины) в соответствии с ГФ РФ, ЕФ и рекомендациями ВОЗ.

Сравнительный анализ подходов к оценке качества вакцин для профилактики гриппа свидетельствует о том, что требования ЕФ и ГФ РФ существенно отличаются. Необходимо отметить, что в ГФ не рассматриваются требования к качеству промежуточных продуктов при производстве

**Таблица 3. Требования к контролю качества финального балка в соответствии с ГФ РФ, ЕФ и рекомендациями ВОЗ**

*Table 3. Requirements for quality control of the final bulk in accordance with the State Pharmacopoeia of the Russian Federation, European Pharmacopoeia and WHO recommendations*

Промежуточные продукты производства вакцин для профилактики гриппа Intermediate product of influenza vaccine manufacturing	ГФ РФ XIV Ph. Rus. 14	Европейская Фармакопея 10.0 European Pharmacopoeia 10.0			Рекомендации ВОЗ WHO recommendations
	ФС.3.3.1.0028.15 Вакцина гриппозная инактивированная FS.3.3.1.0028.15 Influenza vaccine inactivated	01/2008:0158 Вакцина для профилактики гриппа (расщепленная, инактивированная) 01/2008:0158 Influenza vaccine (split virion, inactivated)	01/2008:0869 Вакцина для профилактики гриппа (субъединичная, инактивированная) 01/2008:0869 Influenza vaccine (surface antigen, inactivated)	01/2008:0159 Вакцина для профилактики гриппа (цельновирионная, инактивированная) 01/2008:0159 Influenza vaccine (whole virion, inactivated)	
Финальный балк (готовая нерасфасованная вакцина) внутрипроизводственный контроль Final bulk vaccine (production control)	Не указаны Not specified	Содержание консерванта (если применимо) Antimicrobial preservative (where applicable)			Антиген НА: количественное содержание Content of haemagglutinin antigen
		Адьювант, количественное содержание (если применимо) Adjuvant content (where applicable)			Стерильность Sterility

вакцин против гриппа: вирусного посевного материала, моновалентного объединенного вирусного сбора, готовой нерасфасованной вакцины.

В таблицах 1–3 представлены требования к внутрипроизводственному контролю качества промежуточных продуктов производства вакцин против гриппа.

В соответствии с требованиями ЕФ каждый посевной материал контролируют на подлинность – на соответствие антигенной специфичности НА и НА кандидатному вакцинному штамму с использованием подходящих методов. Как правило, подлинность НА на уровне ГПМ и РПМ определяют в реакции торможения гемагглютинации (РТГА). РПМ контролируют на бактерии и грибы, а также микоплазмы. Для моновалентного объединенного вирусного сбора проводят контроль качества на содержание антигена НА, наличие и тип антигена НА, стерильность, остаточные инфекционные вирусы (должен отсутствовать живой вирус гриппа), химические вещества, используемые для расщепления вирусов (для расщепленных и субъединичных вакцин). Содержание антигена НА определяют с использованием метода одиночной радиальной иммунодиффузии (ОРИД), наличие и тип антигена НА подтверждают подходящими ферментативными или иммунологическими методами на первых 3 моновалентных объединенных вирусных сборах от каждого рабочего посевного материала. Готовую нерасфасованную вакцину контролируют на содержание консерванта (в случаях, где применимо) и на стерильность.

В таблице 4 представлены требования к контролю качества готового лекарственного препарата – инактивированной вакцины в соответствии с ГФ РФ, ЕФ и рекомендациями ВОЗ. Данные таблицы 4 показывают, что требования к контролю качества готовой вакцины в соответствии с ГФ РФ более расширенные в сравнении с ЕФ и рекомендациями ВОЗ и включают дополнительно такие показатели качества, как «Прозрачность», «Цветность», «Механические включения (видимые)», «рН», «Извлекаемый объем», «Герметизация», «Аномальная токсичность», «Иммуногенность» и «Реактогенность» (см. табл. 4). Следует отметить, что до вступления в действие ГФ XIV издания в показатели качества также были включены требования к производственным штаммам. В ЕФ издания 9.6 исключен показатель «Аномальная токсичность» в связи с тем, что в соответствии с положениями Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях, и Директивы 2010/63/EU о защите животных, используемых в научных целях, при проведении испытаний лекарственных препаратов на стадиях производства и контроля следует соблюдать принцип замены, сокращения и совершенствования (принцип 3R).

В ГФ РФ указано, что контроль качества по показателю «Подлинность» проводят на стадиях получения полуфабрикатов: объединенного вирусного концентрата или моновакцины. Подлинность по НА в соответствии с ГФ РФ определяют методом

**Таблица 4. Требования к контролю качества инактивированной вакцины против гриппа в соответствии с ГФ РФ, ЕФ и рекомендациями ВОЗ**

**Table 4. Requirements for the quality control of inactivated influenza vaccine in accordance with the State Pharmacopoeia of the Russian Federation, European Pharmacopoeia and WHO recommendations**

	ГФ РФ XIV Ph. Rus. 14	Европейская Фармакопея 10.0 European Pharmacopoeia 10.0			Рекомендации ВОЗ WHO recommendations
	ФС.3.3.1.0028.15 Вакцина гриппозная инактивированная FS.3.3.1.0028.15 Influenza vaccine inactivated	01/2008:0158 Вакцина для профилактики гриппа (расщепленная, инактивированная) 01/2008:0158 Influenza vaccine (split virion, inactivated)	01/2008:0869 Вакцина для профилактики гриппа (субъединичная, инактивированная) 01/2008:0869 Influenza vaccine (surface antigen, inactivated)	01/2008:0159 Вакцина для профилактики гриппа (цельновирионная, инактивированная) 01/2008:0159 Influenza vaccine (whole virion, inactivated)	
Готовая вакцина	Описание Appearance	Не требуется Not required			Не требуется Not required
	Подлинность: 1. HA 2. NA – требования не описаны Identity: 1. HA 2. NA – requirements are not described	Подлинность HA подтверждается одновременно с количественным определением активности Identity of HA is confirmed simultaneously the antigenic specificity of the vaccine.			Подлинность: 1. HA 2. NA (включен в показатели качества в некоторых странах) Identity: 1. HA 2. NA (In some countries, a test is also included)
	Прозрачность Clarity	Не требуется Not required			Не требуется Not required
	Цветность Color	Не требуется Not required			Не требуется Not required
	Механические включения (видимые) Particulate contamination (visible)	Не требуется Not required			Не требуется Not required
	pH pH	Не требуется Not required			Не требуется Not required
	Извлекаемый объем Extractable Volume	Не требуется Not required			Не требуется Not required
	Герметизация Sealing	Не требуется Not required			Не требуется Not required
	Белок Protein	Общий белок Total protein			Не требуется Not required
	Стерильность Bacterial endotoxins	Стерильность Sterility			Стерильность Sterility
	Бактериальные эндотоксины Bacterial endotoxins	Бактериальные эндотоксины Bacterial endotoxins			Бактериальные эндотоксины Bacterial endotoxins
	Пирогенность Pyrogenicity	Не требуется Not required			Не требуется Not required
	Аномальная токсичность Abnormal toxicity	Евр. Фарм. 9.6 – тест исключен European Pharmacopoeia 9.6 - test excluded			Аномальная токсичность Abnormal toxicity
	Специфическая безопасность Specific safety	Остаточные инфекционные вирусы Residual infectious virus			Не требуется Not required
	Специфическая активность Specific activity	Количественное определение активности Determine of haemagglutinin antigen content			Содержание HA Determine of haemagglutinin antigen content
	Вещества, вносимые в препарат (используемые для разрушения вируса и инактивации) Chemicals used for disruption of the virus and inactivate	Свободный формальдегид Free formaldehyde			Не требуется Not required

	ГФ РФ XIV Ph. Rus. 14	Европейская Фармакопея 10.0 European Pharmacopoeia 10.0			Рекомендации ВОЗ WHO recommendations
	ФС.3.3.1.0028.15 Вакцина гриппозная инактивированная FS.3.3.1.0028.15 Influenza vaccine inactivated	01/2008:0158 Вакцина для профилактики гриппа (расщепленная, инактивированная) 01/2008:0158 Influenza vaccine (split virion, inactivated)	01/2008:0869 Вакцина для профилактики гриппа (субъединичная, инактивированная) 01/2008:0869 Influenza vaccine (surface antigen, inactivated)	01/2008:0159 Вакцина для про- филактики гриппа (цельновирионная, инактивированная) 01/2008:0159 Influenza vaccine (whole virion, inactivated)	
Готовая вакцина	Тиомерсал (консервант) Thiomersal (preservative)	Содержание консерванта Antimicrobial preservative			Не требуется Not required
	Овальбумин Ovalbumin	Овальбумин Ovalbumin			Не требуется Not required
	Иммуногенность Immunogenicity	Не требуется Not required			Не требуется Not required
	Реактогенность Reactogenicity	Не требуется Not required			Не требуется Not required
	Производственные штаммы (показатель исключен из ГФ XIV) Candidate vaccine virus (quality indicator excluded from Ph. Rus. 14)	Не требуется Not required			Не требуется Not required

РТГА. В соответствии с ЕФ подлинность вакцины определяется одновременно с количественным определением специфической активности с использованием метода ОРИД. По условиям ЕФ метод РТГА применяют при определении подлинности посевного вирусного материала на уровне ГПМ и РПМ.

В настоящее время вакцины для профилактики гриппа стандартизуют только по НА, требования к иным белковым, нуклеиновым компонентам вируса гриппа не установлены [9].

Согласно ЕФ, Руководству ЕМА и рекомендациям ВОЗ содержание НА, определяемое методом ОРИД, должно составлять 15 мкг для каждого штамма, входящего в состав вакцины. Допустимо меньшее содержание НА, в случае если имеются клинические данные, подтверждающие эффективность вакцины при таком количестве антигена [7,9,10].

### Новые положения документа ЕМА «Руководство по гриппозным вакцинам – модуль «Качество»

В феврале 2018 г. в странах ЕС вступил в силу документ ЕМА «Руководство по гриппозным вакцинам – модуль «Качество» («Guideline on influenza vaccines – quality module (EMA/CHMP/WPR/310834/2012 Rev.1).

«Руководство по гриппозным вакцинам – модуль «Качество» представляет собой консолидированный документ, регламентирующий требования к разработке и оценке качества инактивированных и живых вакцин при регистрации сезонных, пандемических и препандемических (зоонозных) вакцин для профилактики гриппа, а также при внесении

изменений в регистрационное досье зарегистрированных вакцин для профилактики гриппа при изменении (обновлении) штаммового состава.

Основные изменения, касающиеся требований к разработке и оценке качества сезонных инактивированных вакцин, заключаются в следующем. Допускается разработка производителями вакцин собственного штамма-кандидата для производства гриппозной вакцины. Сотрудничающий центр ВОЗ по гриппу с применением установленной процедуры должен подтвердить антигенное соответствие штамма-кандидата, разработанного производителем, штамму, рекомендованному ВОЗ. Чтобы сделать процесс производства сезонных вакцин для профилактики гриппа более гибким и ускорить получение штамма-кандидата, производители вакцин могут разработать собственный штамм-кандидат, если указанный штамм будет удовлетворять рекомендациям ВОЗ. В настоящее время активно разрабатываются и модифицируются методы/технологии молекулярной биологии. Следует обосновать возможность их применения и пригодность для получения и аттестации штамма-кандидата для производства сезонной вакцины против гриппа. Производитель вакцины обязан установить пригодность штамма-кандидата для производства сезонной вакцины, а также создать посевной материал, соблюдая при этом рекомендации ВОЗ в отношении состава сезонной гриппозной вакцины.

Рекомендуется на уровне посевного вируса (рабочего посевного материала и/или первого пассажа от рабочего посевного вируса (финальный вирусный сбор) проводить генетический анализ ответственных за синтез НА и NA генов каждого



нового штамма вируса и сравнивать со штаммом-кандидатом для производства вакцины (или с общедоступной информацией из базы данных). Исходя из накопленной информации можно будет судить об иммуногенности/эффективности вакцины.

Следует усовершенствовать процесс и механизм получения данных о продукте, опираясь на опыт производства в прошлом и новейшие исследования по изучению характеристик лекарственного препарата (ЛП) и процесса его производства. Это может позволить лучше прогнозировать потенциальное влияние изменений процесса производства на качество ЛП. Опыт работы с различными штаммами можно использовать для создания базы данных с целью получения детального представления о том, как действует ежегодная адаптация процессов производства для нового штамма, чтобы гарантировать в будущем, что внесение изменений в штаммовый состав не повлияет на качество вакцины.

Риск агрегации белка в фармацевтической субстанции либо в ЛП следует оценить соответствующими методами анализа, например, с помощью метода динамического рассеяния света. В подобном случае необходимо представить информацию об основной причине агрегации.

Биологические, иммунологические и физико-химические свойства антигена НА следует подтверждать с помощью широкого спектра новейших методов анализа. Для изучения химических, физических и биологических характеристик НА могут применяться следующие методы анализа:

- определение титра НА;
- реакция торможения гемагглютинации;
- вестерн-блоттинг;
- картирование эпитопов;
- определение иммуногенности на мышах;
- инфицирование иммунизированных хорьков;
- электрофорез в полиакриламидном геле в присутствии додецилсульфата натрия (SDS-PAGE);
- масс-спектрометрия с матричной лазерной десорбцией/ионизацией (MALDI/MS);
- ВЭЖХ (HPLC);
- просвечивающая электронная микроскопия;
- изопикническое ультрацентрифугирование в градиенте плотности;
- динамическое рассеяние света;
- триптическое пептидное картирование;
- секвенирование аминокислотной последовательности).

Присутствие и тип антигена НА следует подтверждать с использованием адекватных ферментативных или иммунологических методов на моновалентных объединенных вирусных сборах. Следует уделить особое внимание характеристике и количественной оценке антигенов (кроме НА), которые могут влиять на иммуногенность вакцины (в случае если технически осуществимо).

В настоящее время разрабатываются новые технологии и модифицируются существующие, и,

в соответствующих случаях, следует использовать такие технологии.

На сегодняшний день основным методом определения специфической активности инактивированных гриппозных вакцин во всем мире признается определение количества НА с помощью реакции одиночной радиальной иммунодиффузии. Достоверной корреляции между специфической активностью вакцины и клинической эффективностью не существует, поскольку эффективность зачастую зависит от типа вакцины (например, цельновирионная, расщепленная или субъединичная), состава (например, наличие адъюванта), производственных процессов, пути введения, совпадения вакцинного штамма с циркулирующим доминантным штаммом вируса гриппа дикого типа. Более того, назначением реакции ОРИД является подтверждение того, что антигенная специфичность и содержание антигенов НА в ЛП остается надлежащим и не меняется от серии к серии. Исходя из этого, необходимо представить информацию о таких показателях качества, как количество, антигенная специфичность соответствующих антигенов гриппа, и о составе вакцины (например, добавлен ли адъювант или нет), влияние этих факторов на иммуногенность, профилактическую эффективность и безопасность нужно фиксировать и изучать.

Для ОРИД требуются штаммоспецифичные реактивы, а сроки их получения могут задержать выпуск первых серий вакцины. Поэтому признается необходимость разработки альтернативных методов количественного определения (ИФА, ВЭЖХ и т.д.), которые могут применяться, пока реактивы для ОРИД недоступны. Стратегия использования независимого от антител альтернативного метода анализа должна учитывать, как будет гарантироваться иммуногенность антигена и сохранение показателей иммуногенности от серии к серии. Применимость альтернативных методов анализа для количественного определения необходимо далее оценивать в ходе процесса валидации. Если для испытаний при выпуске серии предполагается применять альтернативный метод, следует проводить сравнение между количественным определением альтернативным методом и с помощью реакции одиночной радиальной иммунодиффузии, используя при этом несколько штаммов.

### Заключение

Результаты сравнительного анализа требований к показателям качества и методам в соответствии с ЕФ и ГФ РФ свидетельствуют о том, что они существенно отличаются. Необходимо отметить, что в ГФ РФ требования к качеству промежуточных продуктов при производстве вакцин против гриппа: вирусного посевного материала, моновалентного объединенного вирусного сбора, готовой нерасфасованной вакцины не конкретизированы, не выделены показатели качества. При этом

## Original Articles

требования к контролю качества готовой вакцины в соответствии с ГФ РФ более расширенные в сравнении с ЕФ.

В консолидированном Руководстве ЕМА «Руководство по гриппозным вакцинам – модуль «Качество» особое внимание уделено новым подходам к стандартизации вакцин для профилактики гриппа, в частности, определению специфической активности инактивированных гриппозных вакцин с использованием альтернативных методов и изучению биологических, иммунологических и физико-химических характеристик антигена НА с помощью широкого спектра новейших методов анализа.

Результаты анализа подходов к оценке качества вакцин для профилактики гриппа могут быть

полезны при разработке гармонизированных с международными нормами и подходами научных и технических руководств в сфере обращения лекарственных средств.

Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00154-19-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР АААА-А18-118021590046-9).

The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project No. 056-00154-19-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. АААА-А18-118021590046-9).

## Литература

1. Vaccines against influenza WHO position paper – November 2012. *Weekly epidemiological record*. 2012. Vol. 87, N 47. P. 461–476.
2. Iuliano A.D., Roguski K.M., Chang H.H., et al. Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study. *Lancet*. 2018;391(10127):1285–1300. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33293-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33293-2).
3. Hause B.M., Collin E.A., Liu R., et al. Characterization of a novel influenza virus in cattle and Swine: proposal for a newgenus in the Orthomyxoviridae family. *MBio*. 2014;5(2):e00031–14. <https://doi.org/10.1128/mBio.00031-14>.
4. Каверин Н. В., Львов Д. К. Ортомиксовирусы (Orthomyxoviridae). В кн.: под ред. Львов Д.К. Медицинская вирусология – М.: МИА. – 2008. – С. 176–183.
5. Колобухина Л. В., Львов Д. К., Бурцева Е. И. Групп. В кн.: под ред. Львов Д.К. Медицинская вирусология – М.: МИА. – 2008. – С. 382–393.
6. Государственная Фармакопея Российской Федерации. 14-е издание. Т. 1–4. М.; 2018. Доступно на: <http://femb.ru/femb/pharmacopea.php>
7. European Pharmacopoeia: EDQM. 10th ed 2020. Доступно на: <http://online.edqm.eu/entry.htm>
8. Guideline on influenza vaccines – submission and procedural requirements. Regulatory and procedural requirements module (EMA/56793/2014 Rev. 1) Доступно на: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-influenza-vaccines-submission-procedural-requirements-rev1\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-influenza-vaccines-submission-procedural-requirements-rev1_en.pdf)
9. Guideline on influenza vaccines – quality module (EMA/CHMP/BWP/310834/2012 Rev.1). Доступно на: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-influenza-vaccines-quality-module\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-influenza-vaccines-quality-module_en.pdf)
10. Annex 3 Recommendations for the production and control of influenza vaccine (inactivated) // WHO Technical Report Series. 2005. N. 927. P. 99–134. Доступно на: <https://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/influenza>
11. /ANNEX%203%20InfluenzaP99–134.pdf
12. Annex 4 Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of influenza vaccines (human, live attenuated) for intranasal administration. WHO Technical Report Series. 2013. N. 977. P. 153–227. Доступно на: [https://www.who.int/biologicals/areas/vaccines/influenza/TRS\\_977\\_Annex\\_4.pdf?ua=1](https://www.who.int/biologicals/areas/vaccines/influenza/TRS_977_Annex_4.pdf?ua=1)
13. Pfeleiderer M., Trouvin J.H., Brasseur D., et al. Summary of knowledge gaps related to quality and efficacy of current influenza vaccines. *Vaccine*. 2014;32(35):4586–91. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.05.027>.
14. Wijnans L., Voordouw B. A review of the changes to the licensing of influenza vaccines in Europe. *Influenza Other Respir. Viruses*;10(1):2–8. <https://doi.org/10.1111/irv.12351>.
15. Солдатов А. А., Авдеева Ж. И., Бондарев В. П. Процедура обновления штамма вакцины против гриппа в странах ЕС. Вопросы качества. БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2017;17(1):3–12.
16. Overview of comments received on Guideline on Influenza Vaccines – Quality Module (EMA/CHMP/BWP/78207/2014). Доступно на: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/overview-comments-received-guideline-influenza-vaccines-quality-module\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/overview-comments-received-guideline-influenza-vaccines-quality-module_en.pdf)
17. DRAFT 19 Nov 2007 A Description of the Process of Seasonal and H5N1 Influenza Vaccine Virus Selection and Development. Доступно на: <https://www.who.int/influenza/resources/documents/Fluvaccvirusselection.pdf?ua=1>

## References

1. Vaccines against influenza WHO position paper – November 2012 // *Weekly epidemiological record*. 2012. Vol. 87, N47. P.461–476.
2. Iuliano AD, Roguski KM, Chang HH, et al. Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study. *Lancet*. 2018;391(10127):1285–1300. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33293-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33293-2).
3. Hause BM, Collin EA, Liu R, et al. Characterization of a novel influenza virus in cattle and Swine: proposal for a newgenus in the Orthomyxoviridae family. *MBio*. 2014;5(2):e00031–14. <https://doi.org/10.1128/mBio.00031-14>.
4. Kaverin NV, Lvov DK. Orthomyxoviruses (Orthomyxoviridae). *Medical Virology*. M.: MIA; 2008. P. 176–183 (In Russ).
5. Kolobukhina LV, Lvov DK, Burtseva EI. Influenza. In: Lvov DK ed. *Medical Virology*. M.: MIA; 2008. P. 382–393 (In Russ).
6. The State Pharmacopoeia of the Russian Federation. 14th edition. V. 1, 2, 3, 4 2018. Available at: <http://femb.ru/femb/pharmacopea.php> (In Russ).
7. European Pharmacopoeia: EDQM. 10th ed 2020. Available at: <http://online.edqm.eu/entry.htm>
8. Guideline on influenza vaccines – submission and procedural requirements. Regulatory and procedural requirements module (EMA/56793/2014 Rev. 1) Available at: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-influenza-vaccines-submission-procedural-requirements-rev1\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-influenza-vaccines-submission-procedural-requirements-rev1_en.pdf)
9. Guideline on influenza vaccines – quality module (EMA/CHMP/BWP/310834/2012 Rev.1). Available at: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-influenza-vaccines-quality-module\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-influenza-vaccines-quality-module_en.pdf)
10. Annex 3 Recommendations for the production and control of influenza vaccine (inactivated) // WHO Technical Report Series. 2005. N. 927. P. 99–134. Available at: <https://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/influenza/ANNEX%203%20InfluenzaP99–134.pdf>
11. Annex 4 Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of influenza vaccines (human, live attenuated) for intranasal administration // WHO Technical Report Series. 2013. N. 977. P. 153–227. Available at: [https://www.who.int/biologicals/areas/vaccines/influenza/TRS\\_977\\_Annex\\_4.pdf?ua=1](https://www.who.int/biologicals/areas/vaccines/influenza/TRS_977_Annex_4.pdf?ua=1)
12. Pfeleiderer M, Trouvin JH, Brasseur D, et al. Summary of knowledge gaps related to quality and efficacy of current influenza vaccines. *Vaccine* 2014;32(35):4586–91. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.05.027>.
13. Wijnans L, Voordouw B. A review of the changes to the licensing of influenza vaccines in Europe. *Influenza Other Respir Viruses*;10(1):2–8. <https://doi.org/10.1111/irv.12351>.
14. Soldatov AA, Avdeeva ZI, Bondarev VP. Update of influenza vaccine strains in Europe. Quality issues. *BIOPreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2017;17(1):3–12 (In Russ).
15. Overview of comments received on Guideline on Influenza Vaccines – Quality Module (EMA/CHMP/BWP/78207/2014). Available at: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/overview-comments-received-guideline-influenza-vaccines-quality-module\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/overview-comments-received-guideline-influenza-vaccines-quality-module_en.pdf)
16. DRAFT 19 Nov 2007 A Description of the Process of Seasonal and H5N1 Influenza Vaccine Virus Selection and Development. Available at: <https://www.who.int/influenza/resources/documents/Fluvaccvirusselection.pdf?ua=1>.

## Об авторах

- **Лейсан Маратовна Хантимирова** – к. б. н, ведущий эксперт ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, 127051, Москва, Петровский бульвар, д. 8, +7 (985) 876-84-22, [Khanximirova@expmed.ru](mailto:Khanximirova@expmed.ru), ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6269-0201>.
- **Светлана Геннадиевна Гусева** – эксперт 1 категории ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, 127051, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2, +7 (495) 625-43-48, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7341-101X>.
- **Владимир Александрович Шевцов** – к. м. н., начальник Управления экспертизы противовирусных МИБП Центра экспертизы и контроля МИБП ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2, +7 (495) 625-43-48, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7164-2890>.
- **Вадим Анатольевич Меркулов** – д. м. н., профессор, заместитель генерального директора по экспертизе лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России; профессор кафедры фармакологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России, +7 (495) 625-43-48, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4891-973X>.
- **Владимир Петрович Бондарев** – д. м. н., профессор, директор Центра экспертизы и контроля МИБП ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России Петровский бульвар, д. 8, стр. 2, +7 (495) 625-43-48; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6472-6386>.

Поступила: 24.10.2019. Принята к печати: 17.11.2020.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

## About the Authors

- **Leysan M. Khanximirova** – Cand. Sci. (Biol.), Leading Expert of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, 8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russia. +7 (985) 876-84-22, [Khanximirova@expmed.ru](mailto:Khanximirova@expmed.ru), ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6269-0201>.
- **Svetlana G. Guseva** – 1st Professional Category Expert of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, 8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051. +7 (495) 625-43-48, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7341-101X>.
- **Vladimir A. Shevtsov** – Cand. Sci. (Med.), Head of the Division for Evaluation of Antiviral Medicinal Immunobiological Products of the Centre for Evaluation and Control of Medicinal Immunobiological Products of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, 8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russia. +7 (495) 625-43-48, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7164-2890>.
- **Vadim A. Merkulov** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy General Director for Medicinal Products Evaluation of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products 8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051 Russia; Professor of the Department of Pharmacology of I. M. Sechenov First MSMU, 8/2 Trubetskaya St, Moscow 119991, Russia. +7 (495) 625-43-48, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4891-973X>.
- **Vladimir P. Bondarev** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Director of the Centre for Evaluation and Control of Medicinal Immunobiological Products of Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, 8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russia. +7 (495) 625-43-48, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6472-6386>.

Received: 24.10.2019. Accepted: 17.11.2020.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

## ИНФОРМАЦИЯ ВОЗ

## ВОЗ представляет статистику о ведущих причинах смертности и инвалидности во всем мире в 2000–2019 гг.

Пресс-релиз от 9 декабря 2020 г. (с сокращением)

Болезни сердца остаются лидирующей причиной смертности во всем мире уже 20 лет. Тем не менее никогда они не уносили так много жизней, как сейчас. С 2009 г. число случаев смерти от сердечно-сосудистых заболеваний возросло более чем на 2 млн и в 2019 г. достигло почти 9 млн. На долю болезней сердца сегодня приходится 16% всех случаев смерти в мире. При этом в Европейском регионе было отмечено относительное снижение смертности от болезней сердца на 15%.

В 2019 г. в десятку ведущих причин смертности во всем мире вошли болезнь Альцгеймера и другие формы деменции, занявшие в Регионе стран Америки и Европейском регионе третью строчку в списке причин. Во всем мире 65% людей, умерших в результате болезни Альцгеймера и других форм деменции, – женщины.

С 2000 г. по 2019 г. смертность от диабета в мире выросла на 70%, при этом 80% этого роста приходится на долю мужчин. В странах Восточного Средиземноморья смертность от диабета возросла почти вдвое, и в процентном выражении рост смертности от этой болезни в этом регионе является самым высоким.

В 2019 г. четвертую строчку в списке ведущих причин смерти от инфекционных заболеваний заняли пневмония и другие инфекции нижних дыхательных путей. Однако по сравнению с 2000 г. от инфекций нижних дыхательных путей теперь число случаев смерти по этой причине сократилось почти на полмиллиона.

Это снижение вписывается в общую глобальную тенденцию к сокращению смертности от инфекционных болезней. Так, ВИЧ/СПИД переместился с 8-й позиции в списке основных причин смерти в 2000 г. на 19-ю в 2019 г., что является отражением достигнутых за два последних десятилетия успехов в профилактике, диагностике и лечении этой инфекции. Хотя эта инфекция остается четвертой ведущей причиной смертности в Африке, число случаев смерти от ВИЧ/СПИДа на этом континенте снизилось более чем вдвое – с более 1 миллиона случаев в 2000 г. до 435 000 в 2019 г.

Туберкулез также больше не фигурирует в списке 10 ведущих причин смертности, переместившись с седьмой позиции в 2000 г. на тринадцатую в 2019 г. Совокупное сокращение смертности от туберкулеза составило 30%. И тем не менее в странах Африки и Юго-Восточной Азии он остается одной из 10 основных причин смертности, занимая соответственно восьмое и пятое места. В период с 2000 г. смертность от туберкулеза в Африке выросла, хотя в последние несколько лет отмечается ее некоторое снижение.

Новые данные также подчеркивают высокую долю инфекционных заболеваний в структуре общей смертности в странах с низким уровнем дохода: 6 из 10 ведущих причин смертности в странах с низким уровнем дохода – это по-прежнему инфекционные болезни, в том числе малярия (шестое место), туберкулез (восьмое место) и ВИЧ/СПИД (девятое место). При этом в последние годы в публикуемой ВОЗ статистике подчеркивается тревожная тенденция к общему замедлению темпов борьбы с инфекционными заболеваниями, такими как ВИЧ, туберкулез и малярия.

### Рост продолжительности жизни сопровождается ростом инвалидности

Новые данные подтверждают тенденцию к увеличению продолжительности жизни: средняя продолжительность жизни в мире, в 2000 г.

составлявшая чуть менее 67 лет, выросла на 6 лет и в 2019 г. составила более 73 лет.

Отмечается рост числа случаев инвалидности. В значительной степени заболевания и патологии, вызывающие наибольшую смертность, также являются причиной наибольшего числа утраченных лет здоровой жизни. Заболевания сердца, диабет, инсульт, рак легких и хроническая обструктивная болезнь легких в совокупности в 2019 г. стали причиной утраты почти 100 млн дополнительных лет здоровой жизни по сравнению с 2000 г.

Еще одной из ведущих причин инвалидности и смертности является травматизм: с 2000 г. в Африканском регионе наблюдается значительный рост травматизма в результате ДТП, который сопровождается увеличением как смертности, так и числа утраченных лет здоровой жизни почти на 50%. Аналогичная тенденция отмечается в Регионе Восточного Средиземноморья – рост около 40%. Во всем мире 75% погибших от ранений, полученных в ДТП, – мужчины.

В Регионе стран Америки к списку основных причин инвалидности и смертности добавилось употребление наркотиков. В странах этого региона с 2000 г. по 2019 г. число случаев смерти, обусловленных употреблением наркотиков, выросло почти в три раза. Этот регион также является единственным, где наркотики входят в десятку главных причин утраты лет здоровой жизни в результате преждевременной смерти и инвалидности, тогда как во всех других регионах употребление наркотиков не поднимается выше 25-й строчки.

### Источники данных и методология

Публикуемые ВОЗ «Глобальные оценки состояния здоровья» представляют собой всеобъемлющие, сопоставимые и транспарентные временные ряды данных о состоянии здоровья населения, в том числе данных об ожидаемой продолжительности жизни, ожидаемой продолжительности здоровой жизни, смертности и заболеваемости, а также бремени болезней на глобальном, региональном и страновом уровнях, представленных в распределении по возрасту, полу и причинам смерти и инвалидности, за период с 2000 г.

Обновленные оценки дают ясное указание на то, в каких сферах требуется срочное повышение объема выделяемых ресурсов.

COVID-19 уже унес более 1,7 млн жизней. Люди, больные другими заболеваниями (такими как болезни сердца, сахарный диабет и респираторные заболевания), находятся в группе повышенного риска осложнений и смерти в случае заражения COVID-19.

Органы здравоохранения во всем мире нуждаются в актуальных, надежных и готовых к практическому применению данных для осведомленного принятия решений, особенно в условиях глобальной пандемии. В рамках следующего обновления этих оценок будет проведен анализ прямого и косвенного воздействия пандемии COVID-19 на показатели смертности и заболеваемости.

Источник: <https://www.who.int/news/item/09-12-2020-who-reveals-leading-causes-of-death-and-disability-worldwide-2000-2019>

## Характеристика эпидемического процесса гепатита С на территории Республики Беларусь

В. С. Высоцкая\*<sup>1</sup>, Н. Д. Коломиец<sup>2</sup>, Е. Л. Гасич<sup>3</sup>, О. Н. Ханенко<sup>2</sup>,  
О. В. Тонко<sup>2</sup>, И. Н. Глинская<sup>1</sup>, О. Н. Романова<sup>4</sup>, А. Н. Кабанькова<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Государственное учреждение «Республиканский центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья», г. Минск

<sup>2</sup> Государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования», г. Минск

<sup>3</sup> Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии», г. Минск

<sup>4</sup> Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск

### Резюме

**Актуальность.** Медико-социальная значимость гепатита С (ГС) определяется повсеместным распространением, вовлечением в эпидемический процесс трудоспособного населения, множественностью путей передачи возбудителя, разнообразием клинических форм и высокой частотой хронизации и малигнизации процесса. **Цель.** Характеристика эпидемического процесса ГС в Республике Беларусь на основе многолетних наблюдений. **Материалы и методы.** Оценка заболеваемости ГС населения в целом и в отдельных группах проведена по данным формы государственной статистической отчетности «Отчет об отдельных инфекционных, паразитарных заболеваниях и их носителях» за 1996–2019 гг. Генотипирование вируса ГС осуществляли по участкам core/E1 и NS5B, для биоинформационного анализа использовали «BoiEdit v. 7.2.5», «SeqA6», «SeqScape v.3», «Mega 6». Статистическая обработка выполнена с использованием программы Statistica V.6.1 (Statsoft, США). Оценку достоверности многолетней тенденции проводили с помощью коэффициента корреляции Спирмена  $R_s$ . **Результаты.** Заболеваемость ГС (ОГС) за 24-летний период эпидемиологического наблюдения снизилась в 3,5 раза (с 2,68 на 100 тыс. населения в 1996 г. до 0,76 в 2019 г.). На фоне выраженной тенденции к снижению регистрации случаев носительства вируса ГС (ВГС) с темпом снижения  $-6,34\%$  ( $p \leq 0,05$ ) сформировалась и реализуется умеренная тенденция к росту заболеваемости хроническим ГС (ХГС) ( $+4,37\%$ ,  $p \leq 0,05$ ). В структуру заболевших ОГС основной вклад вносят лица в возрасте 21–39 лет, определяя заболеваемость данной формой (1,1–2,5 на 100 тыс. контингента). Самый высокий показатель заболеваемости ОГС в возрастной группе 21–39 лет (1,1–2,5 на 100 тыс. контингента). 68,8% от всех заболевших хроническими и латентно протекающими формами ГС (суммарно) составляют лица в возрасте 21–49 лет, заболеваемость среди которых колеблется в пределах 61,3–186,2 на 100 тыс. контингента и превышает в 1,3–4,5 раза заболеваемость среди совокупного населения республики, что в значительной степени является следствием улучшения диагностики хронических гепатитов. В течение 2018–2019 гг. среди выделенных изолятов ВГС преобладал 1-й генотип, представленный 1a ( $10,3 \pm 1,7\%$ ) и 1b ( $51,7 \pm 2,9\%$ ) субтипами и генотип 3a ( $31,8 \pm 2,7\%$ ). **Заключение.** В Республике Беларусь на фоне снижения заболеваемости ОГС (темп снижения  $-6,09\%$   $p \leq 0,05$ ) отмечается рост заболеваемости ХГС (темп роста  $+4,37\%$   $p \leq 0,05$ ). Если основными группами риска по ОГС являются лица в возрасте 21–39 лет, то по хроническим и латентно протекающим формам – 21–49 лет. Таким образом, наибольший удельный вес (около 70%) приходится на лиц, занимающих важное социальное место в обществе в силу основного репродуктивного возраста и трудового потенциала страны (21–49 лет). На фоне «видимого благополучия» к снижению заболеваемости ОГС сохраняющийся рост впервые выявленного ХГС среди групп повышенного риска продолжает формировать неблагоприятный прогноз эпидемиологической ситуации по гепатиту С, которая будет поддерживаться большим количеством хронических источников инфекции. Результаты проведенного молекулярно-генетического мониторинга показывают, что в период с 2018 г. по 2019 г. генетическая структура изолятов ВГС остается стабильной по отношению к 2004–2015 гг. и преобладающими вариантами по-прежнему являются 1b, 1a и 3a подгенотипы ВГС. Результаты исследования необходимы для планирования, реализации и развития мероприятий Программы элиминации вирусного гепатита С в Республике Беларусь на 2019–2028 гг.

**Ключевые слова:** вирус гепатита С, эпидемический процесс, генотипы ВГС, хронический гепатит С, острый гепатит С, заболеваемость, группы риска

Конфликт интересов не заявлен.

**Для цитирования:** Высоцкая В. С., Коломиец Н. Д., Гасич Е. Л. и др. Характеристика эпидемического процесса гепатита С на территории Республики Беларусь. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2020;19(6):48–55. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-6-48-55>.

\* Для переписки: Высоцкая Вероника Станиславовна, заведующая отделением иммунопрофилактики Республиканского центра гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья», 220099, Республика Беларусь, г. Минск, ул. Казинца, д.50. +375 (17) 398-32-26, w-veronika@outlook.com. ©Высоцкая В. С. и др.



**Characteristics of Hepatitis C Epidemic Process in the Republic of Belarus**VS Vysotskaya\*<sup>1</sup>, ND Kolomiets<sup>2</sup>, EL Gasich<sup>3</sup>, ON Hanenko<sup>2</sup>, OV Tonko<sup>2</sup>, IN Glinskaya<sup>1</sup>, ON Romanova<sup>4</sup>, AN Kabankova<sup>3</sup><sup>1</sup> Republican Center for Hygiene, Epidemiology and Public Health, Minsk, Republic of Belarus<sup>2</sup> Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Republic of Belarus<sup>3</sup> Republican scientific and practical center epidemiology and microbiology, Minsk, Republic of Belarus<sup>4</sup> Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus**Abstract**

**Relevance.** The medical and social significance of hepatitis C (HC) is determined by its widespread distribution, the involvement of the working-age population in the epidemic process, the multiplicity of transmission routes of the pathogen, a variety of clinical forms, and a high frequency of chronicity and malignancy of the process. **The purpose of the study** – to characterize epidemic process of HC in the Republic of Belarus, based on long-term observations. **Materials and methods.** Assessment of the incidence of HS in the population as a whole and in individual groups was carried out according to the data of the state statistical reporting form «Report on individual infectious, parasitic diseases and their carriers» in 1996–2019. Genotyping was carried out in the core/E1 and NS5B areas; for bioinformatics analysis, BoiEdit v.7.2.5, SeqA6, SeqScape v.3, and Mega 6 were used. Statistical calculations were performed using the software Statistica V.6.1 (Statsoft, USA). Credibility of long-term assessment was proved using the Spearman correlation coefficient  $R_s$ . **Results.** The incidence of acute hepatitis during the 24-year epidemiological observation period decreased 3.5 times from 2.68 cases per 100 ths people in 1996 to 0.76 per 100 ths people in 2019. With a downward trend in number of carriers of hepatitis C -6.34% ( $p \leq 0.05$ ) there is still a moderate upward tendency in the incidence of chronic hepatitis C (+4.37%,  $p \leq 0.05$ ). The age group of 21–39 years is the main cohort in the structure of patients with acute hepatitis (1.1–2.5 per 100 ths). 68.8% of all patients with chronic as well as latently occurring forms of HC are people aged 21–49, the incidence in this age group ranges from 61.3–186.2 per 100 ths and exceeds 1.3–4.5 times the incidence among the total population of Belarus. During 2018–2019 among the selected isolates, the hepatitis C was dominated by the 1st genotype represented by 1a ( $10.3 \pm 1.7\%$ ) and 1b ( $51.7 \pm 2.9\%$ ) subtypes and genotype 3a ( $31.8 \pm 2.7\%$ ). **Conclusion.** In the Republic of Belarus the decrease in the incidence of acute hepatitis (decrease rate of -6.09%  $p \leq 0.05$ ) comes along with the increase in the incidence of chronic hepatitis C (increase rate + 4.37%  $p \leq 0.05$ ). The main risk group for hepatitis C is 21–49 years old. Thus, the largest share (about 70%) of disease falls on socially active population in the reproductive age with the highest labor potential (21–49 years old). The proclaimed and widely manifested decrease in the incidence of acute hepatitis is shadowed by the continued growth of newly diagnosed chronic hepatitis C in high-risk groups and it will surely worsen epidemiological situation with a large number of chronic sources of infection. The results of molecular genetic monitoring show that in the period from 2018 to 2019 the genetic structure of hepatitis C virus isolates is not different to the period of 2004–2015, and the prevailing types are still the 1b, 1a, and 3a subgenotypes of Hepatitis C virus. This knowledge is necessary for the planning, implementation and development of the Program for Elimination of Hepatitis C in the Republic of Belarus for 2019–2028, which aims to reduce HC virus infection by its prevention, detection and antiviral treatment. An expected result of the Program is a substantial decrease in mortality, disability as well as long-term job disqualification among the population of the Republic of Belarus. **Keywords:** hepatitis C virus, epidemic process, hepatitis C virus genotypes, chronic hepatitis C, acute hepatitis C, incidence, risk groups. No conflict of interest to declare.

**For citation:** Vysotskaya VS, Kolomiets ND, Gasich EL, et al. Characteristics of Hepatitis C Epidemic Process in the Republic of Belarus. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2020;19(6):48–55 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-6-48-55>.

**Введение**

Гепатит С (ГС) относится к числу важнейших и не теряющих актуальность проблем глобального здравоохранения. Медико-социальная значимость гепатита С (ГС) определяется повсеместным распространением, вовлечением в эпидемический процесс трудоспособного населения, множественностью путей передачи возбудителя, разнообразием клинических форм и высокой частотой хронизации и малигнизации процесса [1,2].

В Республике Беларусь ГС также является значимой проблемой для здравоохранения. С 2002 г. в стране ежегодно регистрируется более 1,5 тыс., а с 2016 г. – более 3,0 тыс. случаев впервые выявленного хронического ГС (ХГС), что в определенной

мере является следствием не выявленных в предыдущие годы острых форм инфекции. В 2019 г. ГС составил 35,1% в структуре всех острых вирусных гепатитов и 53,7% в структуре острых форм гепатитов с парентеральным механизмом передачи, а также 76,8% в структуре хронических вирусных гепатитов.

Более полная характеристика эпидемического процесса ГС стала возможна после введения официальной статистической регистрации его хронических форм. В целом по Республике Беларусь за 18 анализируемых лет (2002–2019 гг.) заболеваемость ХГС возросла в 1,9 раза – с 16,16 до 30,61 на 100 тыс. населения с максимальным показателем в 2017 г. (34,10 на 100 тыс. населения).

\* For correspondence: Vysotskaya Veronika S., Head of the Department of Immunoprophylaxis, State Institution Republican Center for Hygiene, Epidemiology and Public Health, Kazinza street 50, Minsk, 220099, Republic of Belarus. +375(17) 398-32-26, w-veronika@outlook.com. ©Vysotskaya VS et al.



Original Articles

Отмечаемая динамика роста заболеваемости ХГС на фоне устойчивого снижения регистрации острых форм и носительства вируса ГС (ВГС) является, в определенной мере, следствием совершенствования лабораторной диагностики хронических гепатитов, что подтверждают и другие исследователи [1].

Молекулярно-генетический мониторинг, проведенный в 2004–2015 гг., показал, что 66,9% случаев ВГС было связано с генотипом 1, представленным 1a (7,1%) и 1b (59,8%) подгенотипами вируса. Генотип 3 (3a подгенотип) был определен в 27,7% исследуемых проб. Частота встречаемости других геновариантов ВГС существенно отличалась и не имела столь важного значения [3].

**Цель исследования** – на основе многолетних наблюдений дать характеристику эпидемического процесса ГС в Республике Беларусь.

**Материалы и методы**

Оценка заболеваемости ГС населения в целом и в отдельных группах проведена по данным формы государственной статистической отчетности «Отчет об отдельных инфекционных, паразитарных заболеваниях и их носителях» за 1996–2019 гг. Оценка распространенности ГС-инфекции в целом среди населения, с учетом гендерного признака, а также состояние инфицированности отдельных контингентов населения проведена по данным отчетных форм, предоставляемых в рамках Санитарных норм и правил «Требования к организации и проведению санитарно-противоэпидемических мероприятий,

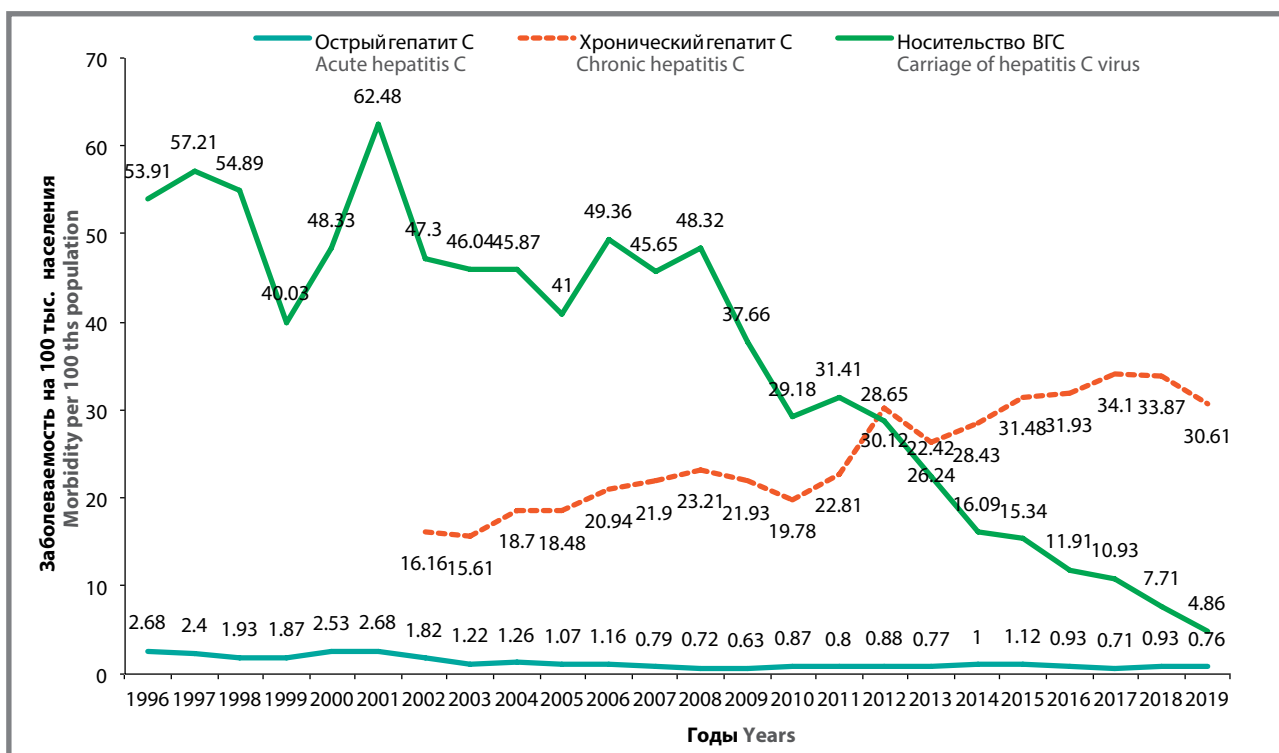
направленных на предупреждение возникновения и распространения вирусных гепатитов», утвержденных постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 6 февраля 2013 г. № 11.

Также было выполнено генотипирование 302 образцов сывороток плазмы крови, полученных от ГС-инфицированных пациентов на протяжении 2018–2019 гг. в регионах страны, по участкам core/E1 и NS5B, согласно методике [Генотипирование методом секвенирования вируса гепатита С: инструкция по применению № 252-1213: утв. Минздравом Республики Беларусь 11.07.2014 г./авт.-разраб.: Е. Л. Гасич, В. Ф. Еремин, С. В. Сосинович и др. Минск: РНПЦ эпидемиологии и микробиологии, 2014.]. Биоинформационный анализ проведен с использованием программных продуктов «BoiEdit v.7.2.5», «SeqA6», «SeqScape v.3», «Mega 6».

Обработка данных и анализ результатов проводилась с использованием методов эпидемиологической диагностики: ретроспективный эпидемиологический анализ, описательно-оценочные методы, статистический метод. Для характеристики эпидемического процесса ГС применены описательные эпидемиологические методы относительно многолетней динамики заболеваемости всеми формами ГС в целом по стране и в разрезе административных территорий, в целом по населению и в разрезе возрастных групп. Учитывались абсолютное число зарегистрированных случаев, показатель заболеваемости (на 100 тыс.

**Рисунок 1. Динамика заболеваемости различными формами гепатита С населения Республики Беларусь в 1996–2019 гг.**

**Figure 1. Dynamics of incidence of various forms of hepatitis C in the population of the Republic of Belarus in 1996–2019**



населения/контингента) ГС, хроническим ГС и «носительство возбудителя ГС» как в целом по Республике Беларусь, так и в различных возрастных группах населения. Данные исследований заносились и анализировались в таблицах MS Excel 2010.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программы Statistica V.6.1 (Statsoft, США). Оценку достоверности многолетней тенденции проводили с помощью коэффициента корреляции Спирмена Rs. Статистически значимой считалась 95% вероятность различий ( $p = 0,05$ ). Скорость изменения показателей оценивали по темпу прироста (Тпр.). Эпидемическую тенденцию считали стабильной при Тпр. от 0 до  $\pm 0,99\%$ , умеренной – при Тпр. от  $\pm 1\%$  до  $\pm 4,99\%$ , выраженной – от  $\pm 5\%$  и выше.

### Результаты и обсуждение

В течение периода с начала регистрации случаев ГС произошли изменения уровня и динамики заболеваемости (рис. 1). В Республике Беларусь регистрируются: острый гепатит С (ОГС – с 1996 г.), носительство вируса ГС (ВГС – с 1996 г.) и хронический гепатит С (ХГС – с 2002 г.).

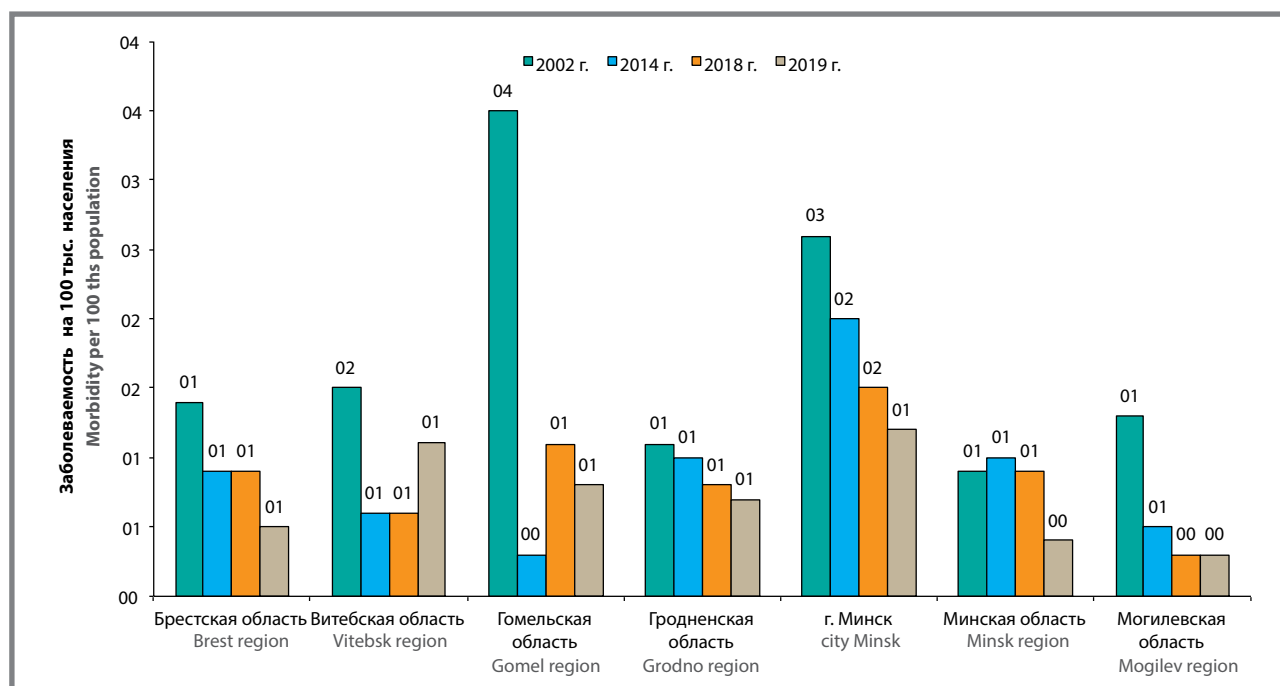
Заболеваемость ОГС за 24-летний период эпидемиологического наблюдения снизилась в 3,5 раза – с 2,68 на 100 тыс. населения в 1996 г. до 0,76 – в 2019 г. с формированием выраженной тенденцией снижения с темпом – 6,09% ( $p \leq 0,05$ ). Интенсивный процесс снижения числа случаев ОГС наблюдался до 2003 г. С 2003 г. по настоящее время показатели заболеваемости ОГС остаются на стабильном относительно низком уровне с колебаниями в пределах от 0,63 до 1,26 на 100 тыс. населения.

В развитии эпидемического процесса хронически протекающего ГС отмечается противоположная тенденция. Заболеваемость ХГС увеличилась с 16,16 на 100 тыс. населения в 2002 г. до 30,61 – в 2019 г., превысив показатель заболеваемости ОГС более чем в 40 раз ( $p \leq 0,05$ ).

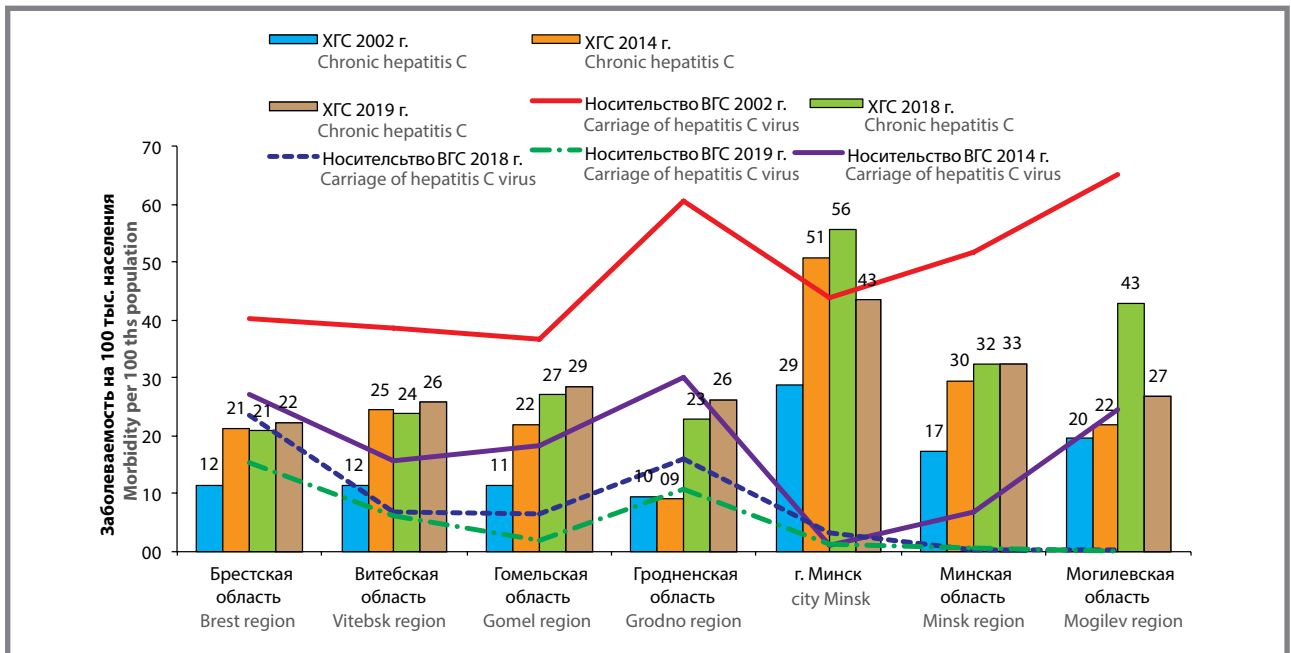
Показатель носительства ВГС до 2012 г. превышал показатель заболеваемости как ОГС, так и ХГС. На протяжении последних 6 лет отмечается постепенное превалирование заболеваемости ХГС над носительством ВГС в 1,7–6,3 раза. На фоне выраженной тенденции к снижению регистрации случаев носительства ВГС с темпом – 6,34% ( $p \leq 0,05$ ) сформировалась и реализуется умеренная тенденция к росту заболеваемости ХГС (+4,37%,  $p \leq 0,05$ ), что в значительной степени является следствием улучшения диагностики хронических гепатитов. Несмотря на снижение количества носителей, суммарный показатель латентного компонента ГС в 2019 г. в 46,7 раза превысил показатель заболеваемости ОГС.

В многолетней динамике интенсивность эпидемического процесса ОГС имела различия в зависимости от административного региона страны. За период наблюдения показатель заболеваемости в двух из семи регионов страны (Гомельская область, г. Минск) занимал лидирующие позиции и превышал аналогичный показатель в других регионах в 2–3 раза. С 2003 г. по настоящее время первое ранговое место в уровне заболеваемости ОГС стал занимать г. Минск со среднегодовым показателем 1,98 на 100 тыс. населения, что в 1,7–2,2 раза выше, чем в других регионах (рис. 2).

**Рисунок 2. Динамика заболеваемости ОГС населения Республики Беларусь по регионам в 2002–2019 гг.**  
Figure 2. Dynamics of the incidence of acute hepatitis C in the population of the Republic of Belarus by region in 2002–2019



**Рисунок 3. Динамика заболеваемости ХГС и носительства ВГС населения Республики Беларусь по регионам в 2002–2019 гг.**  
**Figure 3. Dynamics of HCV incidence and HCV carrier in the population of the Republic of Belarus by region in 2002–2019**



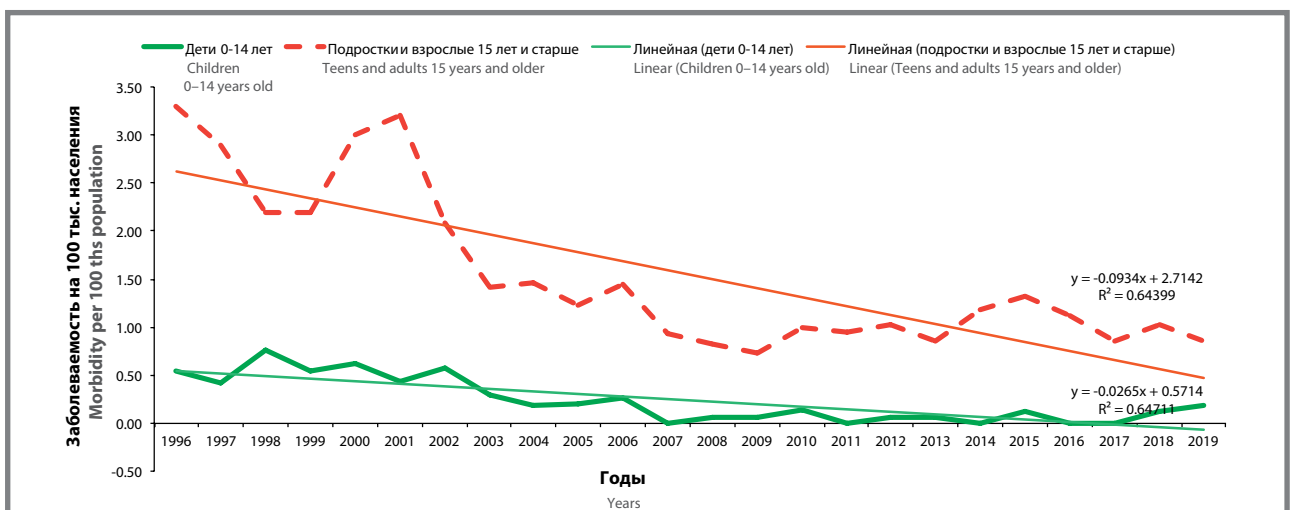
Показатель заболеваемости ХГС в 2019 г. в г. Минске и Минской области в 1,4–1,9 раза выше, чем в остальных регионах. При этом в г. Минске, Минской и Могилевской областях регистрируется минимальный показатель носительства ВГС. Более 85% всех случаев ГС-инфекции выявляется у городского населения. Полагаем, что данные различия, помимо региональных особенностей эпидемического процесса, обусловлены более высоким уровнем клинично-лабораторной диагностики в отдельных регионах, прежде всего в г. Минске (рис. 3).

Существенные различия в заболеваемости ГС отмечаются в разных возрастных группах населения. Наименьшее число случаев ОГС

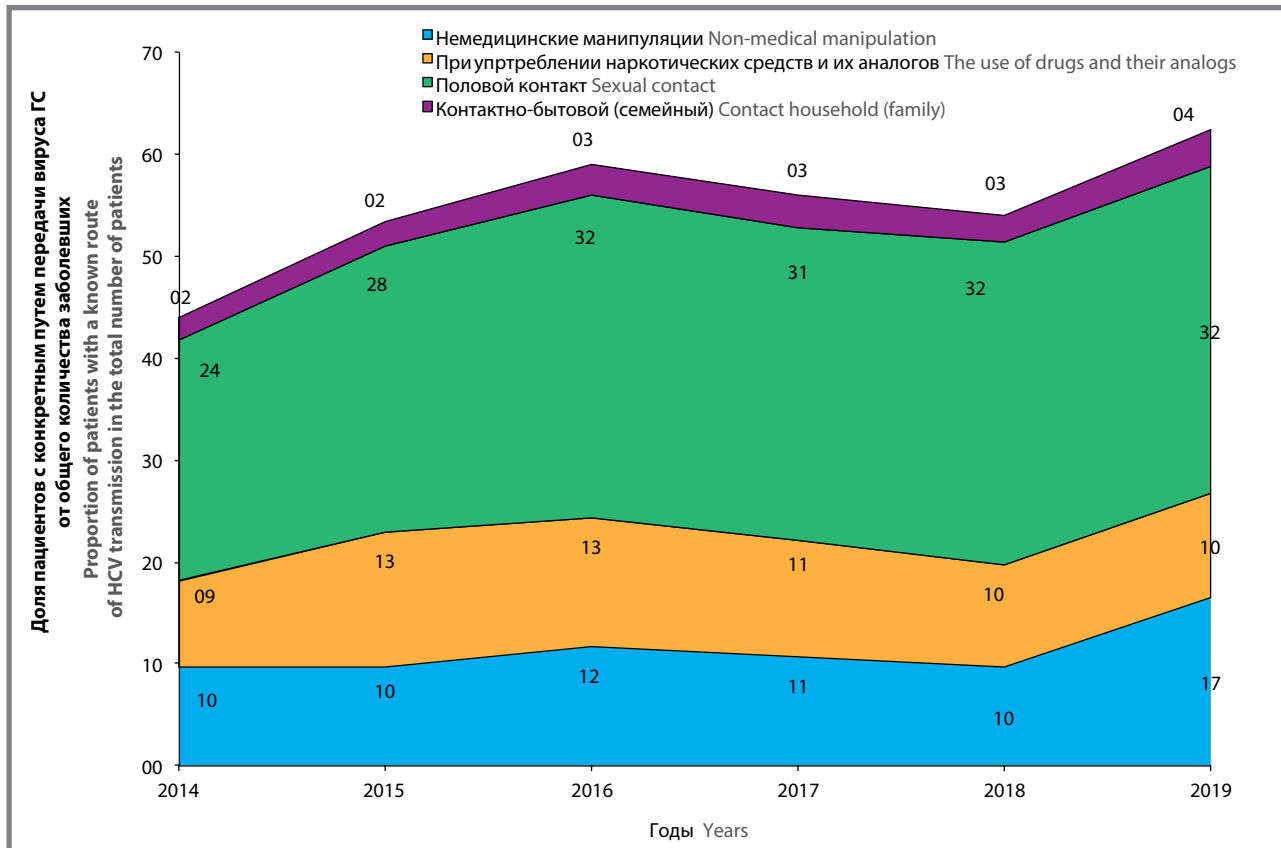
регистрируется в возрастных группах 0–14 лет и 15–20 лет. На протяжении последних 6 лет прослеживается увеличение доли вовлечения в эпидемический процесс всех форм ГС лиц старше 30 лет. Вместе с тем в структуру заболевших ОГС основной вклад вносят лица в возрасте 21–39 лет, определяя заболеваемость данной формой (1,1–2,5 на 100 тыс. контингента). От всех заболевших хроническими и латентно протекающими формами ГС (суммарно) 68,8% составляют лица 21–49 лет, заболеваемость среди которых колеблется в пределах 61,3–186,2 на 100 тыс. контингента и превышает в 1,3–4,5 раза заболеваемость среди совокупного населения республики.

**Рисунок 4. Динамика заболеваемости ОГС детей в возрасте 0–14 лет и лиц 15 лет и старше в Республике Беларусь в 1996–2019 гг.**

**Figure 4. Dynamics of the incidence of acute hepatitis C in children 0–14 years and persons 15 years and older in the Republic of Belarus in 1996–2019**



**Рисунок 5. Структура ведущих путей передачи вируса ГС среди населения Республики Беларусь в 2014–2019 гг.**  
**Figure 5. The structure of the leading routes of transmission of hepatitis C virus among the population of the Republic of Belarus in 2014–2019**



В течение периода наблюдения заболеваемость ОГС среди детей 0–14 лет не превышала 0,77 на 100 тыс. контингента, в то время как среди лиц от 15 лет и старше достигала 3,3 на 100 тыс. контингента. Отмечается выраженная тенденция к снижению заболеваемости ОГС среди детского населения (0–14 лет) с темпом – 8,3% ( $p \geq 0,05$ ), однако за анализируемый период достоверность установленной тенденции не подтверждается (рис. 4). К 2019 г. заболеваемость ГС среди детей в возрасте до 15 лет сократилась в 2,1 раза и составляла 1,57 на 100 тыс. контингента. Если в 2002–2011 гг. ежегодно регистрировалось 135–277 случаев ГС среди детей в возрасте 0–14 лет, то начиная с 2014 г. их количество сократилось до 50 и менее в год.

В течение последних 5 лет структура наиболее вероятных путей передачи вируса ГС в целом не изменилась. Ведущими путями передачи вируса ГС на современном этапе развития эпидемического процесса являются половой и контактно-бытовой, на которые приходится каждые 2–2,3 случая из установленных путей передачи. При этом в целом доля указанных путей передачи за последние 5 лет возросла на 8,5% (с 25,7% – в 2014 г. до 35,7% – в 2019 г.,  $p \leq 0,05$ ). Также в структуре вероятных путей инфицирования весомое значение имеет передача вируса при инъекционном введении наркотических средств (в среднем

11,0% за анализируемый период) и проведении немедицинских инвазивных манипуляций (11,3%). Доля инфицирования при прочих обстоятельствах в среднем составила 11,1%, с колебаниями от 6,2% в 2015 г. до 16% – в 2016 г. При этом в среднем в 33% случаев возможный путь передачи и вероятный источник инфекции не установлены (рис. 5).

Распространенность ГС-инфекции в Республике Беларусь в настоящее время можно оценить только по данным выборочных исследований, проводимых в рамках Санитарных норм и правил «Требования к организации и проведению санитарно-противоэпидемических мероприятий, направленных на предупреждение возникновения и распространения вирусных гепатитов», утвержденных постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 6 февраля 2013 г. № 11.

За 2014–2019 гг. по результатам обследования на маркеры ВГС (anti HCV) 10,2–12,7% от численности населения страны (с преобладанием женщин в гендерной структуре обследованных около 60%) выявлено от 2,7% (в 2018 г.) до 3,0% (в 2014 г.) инфицированных ВГС лиц. При этом удельный вес положительных результатов выше у мужчин (3,7–4,2%), чем у женщин (1,7–2,3%).

На протяжении 2014–2019 гг. показатель инфицированности (на 1000 обследованных) контингентов, подлежащих обследованию, характеризовался значительной вариабельностью. Наиболее высокие

## Original Articles

показатели инфицированности отмечались среди следующих континентов:

1. Лица, находящиеся в учреждениях уголовно-исполнительной системы, – 234,05 [ДИ 154,20–313,89];
2. Пациенты, инфицированные ВИЧ, – 153,75 [ДИ 101,07–206,43];
3. Новорожденные дети от матерей, инфицированных вирусом ГС, – 99,35 [ДИ 90,72–107,98];
4. Пациенты, имеющие заболевания печени и желчевыводящих путей (неалкогольный цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома, холецистит и пр.), – 93,80 [ДИ 74,66–112,94];
5. Пациенты наркологических учреждений – 268,40 [ДИ 242,66–294,14];
6. Лица с рискованным сексуальным поведением – 59,75 [ДИ 40,93–78,57].

Вместе с тем именно эти контингенты населения имели самый низкий удельный вес среди обследованных лиц.

При проведении такого выборочного типа исследования необходимо принимать во внимание, что выявление *anti* HCV не всегда является подтверждением наличия заболевания, т.к. у около 20% лиц, заболевших ОГС, происходит самопроизвольное выздоровление с полной элиминацией вируса. При этом антитела к ВГС у таких выздоровевших лиц сохраняются на протяжении многих лет и могут служить причиной гипердиагностики в отношении ХГС и носительства ВГС [4]. В связи с этим постановка диагноза ХГС должна базироваться не только на обнаружении *anti* HCV, но и прямого маркера инфицирования вирусом ГС (РНК вируса ГС), с учетом клинико-лабораторного обследования и эпидемиологического анамнеза.

Показатели регистрируемой заболеваемости не полностью отражают истинную ситуацию с ГС-инфекцией, которая может протекать бессимптомно на протяжении десятилетий [5]. В результате этого во многих странах мира, по разным оценкам, от 40% до 80% инфицированных ВГС лиц в настоящее время не выявлены и не знают о своем статусе [6].

За весь период официальной регистрации в Республике Беларусь было выявлено более 42 тыс. случаев ХГС и более 130 тыс. случаев носительства ВГС, что суммарно составляет 1,3% от среднегодовой численности населения в 1996–2019 гг. Для оценки истинной распространенности ГС и понимания его эпидемиологических особенностей необходимы серологические популяционные исследования и внедрение единого республиканского регистра пациентов с вирусными гепатитами, включая ГС, для осуществления полноценного персонализированного учета и эффективного наблюдения за такими пациентами.

Результаты генотипирования 302 образцов сыворотки/плазмы крови показали, что в течение периода наблюдений среди выделенных изолятов ВГС преобладал 1-й генотип, представленный 1a ( $n = 31$ ,  $10,3 \pm 1,7\%$ ) и 1b ( $n = 156$ ,  $51,7 \pm 2,9\%$ ) субтипами.

Вторым по встречаемости был субтип 3a ( $n = 96$ ,  $31,8 \pm 2,7\%$ ). Доля субтипов 2a, 4d и 2c составила  $2 \pm 0,8\%$ ,  $1,3 \pm 0,7\%$  и  $0,3 \pm 0,3\%$  соответственно ( $n = 6$ ,  $n = 4$ ,  $n = 1$ ). Филогенетический анализ по участкам *core/E1* и NS5A позволил выявить рекомбинантную форму ВГС RF2k/1b у 8 пациентов ( $2,6 \pm 0,9\%$ ). В 2019 г. по сравнению с 2018 г. была отмечена тенденция к незначительному увеличению количества пациентов, у которых выявляли 3a и 2a субтипы, а также рекомбинантную форму 2k/1b, и к уменьшению количества пациентов с 1b и 4d субтипами,

Результаты, полученные в ходе исследования, показали стабильность генотипической структуры ВГС на протяжении 2004–2019 гг. для 1b, 1a и 3a подгенотипов вируса, которые характеризуют эпидемическую ситуацию в стране. Увеличение количества случаев инфицирования 4d подгенотипом и циркулирующей рекомбинантной формы RF2k/1b объясняется как более широким внедрением молекулярно-генетических методов при тестировании образцов крови пациентов, инфицированных 2-м генотипом вируса, при проведении молекулярно-генетического мониторинга, так и, вероятно, ростом случаев заражения вирусами этого генетического варианта, что требует дальнейшего наблюдения.

### Заключение

Анализ данных статистического наблюдения показывает, что в Республике Беларусь на фоне снижения заболеваемости ОГС (темп снижения –  $6,09\%$   $p \leq 0,05$ ) отмечается рост заболеваемости ХГС (темп роста  $+4,37\%$   $p \leq 0,05$ ). По-видимому, в настоящее время уровень заболеваемости ОГС не отражает развития эпидемического процесса ГС, поскольку основная доля (более 97%) впервые выявляемых пациентов – это лица с хроническими и латентно протекающими формами инфекции.

Если основными группами риска по ОГС являются лица в возрасте 21–39 лет, то по хроническим и латентно протекающим формам – 21–49 лет. Таким образом, наибольший удельный вес (около 70%) приходится на лиц, занимающих важное социальное место в обществе в силу репродуктивного возраста и трудового потенциала страны (21–49 лет). На фоне «видимого благополучия» к снижению заболеваемости ОГС, сохраняющийся рост впервые выявленного ХГС среди групп повышенного риска продолжает формировать неблагоприятный прогноз эпидемиологической ситуации по гепатиту С, которая будет поддерживаться большим количеством хронических источников инфекции. Наиболее высокие показатели инфицированности отмечаются среди лиц, находящихся в учреждениях уголовно-исполнительной системы (275,3 на 1000 обследованных в 2019 г.), пациентов, инфицированных ВИЧ (220,6 на 1000 обследованных). Результаты проведенного молекулярно-генетического мониторинга показывают, что по-прежнему преобладающими вариантами являются 1b, 1a и 3a подгенотипы ВГС.



## Литература

1. Косаговская И. И., Волчкова Е. В. Медико-социальные аспекты вирусных гепатитов с парентеральным путем передачи. // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2013. № 1. С. 28–39.
2. Gower E., Estes C., Blach S., et al. *Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection* // *J Hepatol*. 2014. Vol. 61. Issue 1, Suppl. P. S45–57.
3. Гасич Е. Л., Еремин В. Ф. Молекулярная эпидемиология подгенотипов 1a и 3a вируса гепатита С в Республике Беларусь. *Здравоохранение*, № 12 (декабрь), 2016. Доступно на: <http://www.zdrav.by/genetika/molekulyarnaya-epidemiologiya-podgenotipov-1a-i-3a-virusa-gepatita-s-v-respublike-belarus/>.
4. Пименов Н. Н., Чуланов В. П., Комарова С. В. и др. *Hepatitis C в России: эпидемиологическая характеристика и пути совершенствования диагностики и надзора*. // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2012. № 3. С. 4–10.
5. *Global Burden of Disease Hepatitis C Working Group. Global burden of disease (GBD) for hepatitis C* // *J Clin Pharmacol*. 2004. Vol. 44, Issue 1. P. 20–29.
6. Shepard CW, Finelli L, Alter M J. *Global epidemiology of hepatitis C virus infection* // *Lancet Infect Dis*. 2005. Vol. 5, Issue 9. P. 558–567.

## References

1. Kosagovskaya II, Volchkova EV. *The medico-social aspects of viral hepatitis with the parenteral way of transmission. Epidemiology and Infectious Diseases*. 2013;1:28–39. (In Russ).
2. Gower E, Estes C, Blach S, et al. *Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. J Hepatol*. 2014; 61(Suppl): S45–57. doi: 10.1016/j.jhep.2014.07.027
3. Gasich E L, Eremin V F. *Molecular epidemiology of subgenotypes 1a and 3a of hepatitis C virus in the Republic of Belarus. Healthcare N 12 (December) 2016. Available at: http://www.zdrav.by/genetika/molekulyarnaya-epidemiologiya-podgenotipov-1a-i-3a-virusa-gepatita-s-v-respublike-belarus/*.
4. Pimenov NN, Chulanov VP, Komarova SV, et al. *Hepatitis C in Russia: current epidemiology and approaches to improving diagnosis and surveillance // Epidemiology and Infectious Diseases*. 2012;3:4–10 (In Russ).
5. *Global Burden of Disease Hepatitis C Working Group. Global burden of disease (GBD) for hepatitis C. J Clin Pharmacol*. 2004;44(1):20–29.
6. Shepard CW, Finelli L, Alter M J. *Global epidemiology of hepatitis C virus infection. Lancet Infect Dis*. 2005;5(9):558–567. doi: 10.1016/S1473–3099(05)70216-4

## Об авторах

- **Вероника Станиславовна Высоцкая** – заведующая отделением иммунопрофилактики ГУ «Республиканский центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья», 220099, Республика Беларусь, г. Минск, ул. Казинца, д. 50. +375 (17) 398-32-26, w-veronika@outlook.com. ID ORCID 0000-0001-9950-1427.
- **Наталья Дмитриевна Коломиец** – д. м. н., профессор, заведующая кафедрой эпидемиологии и микробиологии, ГУ «Белорусская медицинская академия последипломного образования», 220099, Республика Беларусь, г. Минск, ул. Казинца, д. 50. +375 (29) 354-39-04, ndkolomiets@mail.ru. ID ORCID 0000-0002-4837-5181.
- **Елена Леонидовна Гасич** – д. б. н., доцент, заведующая лабораторией диагностики ВИЧ и сопутствующих инфекций, ГУ «Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии», 220099, Республика Беларусь, г. Минск, ул. Казинца, д. 50. +375(17) 343-04-42, elena.gasich@gmail.com. ID ORCID 0000-0002-3662-3045.
- **Оксана Николаевна Ханенко** – к. м. н., доцент кафедры эпидемиологии и микробиологии, ГУ «Белорусская медицинская академия последипломного образования», 220099, Республика Беларусь, г. Минск, ул. Казинца, д. 50. +375 (17) 265-33-41, o\_hanenko@mail.ru. ID ORCID 0000-0002-0477-9133
- **Оксана Владимировна Тонко** – к. м. н., доцент кафедры эпидемиологии и микробиологии, ГУ «Белорусская медицинская академия последипломного образования», 220099, Республика Беларусь, г. Минск, ул. Казинца, д. 50. +375 (17) 265-33-41, oxana\_tonko@tut.by. ID ORCID 0000-0002-6853-3431.
- **Ирина Николаевна Глинская** – к. м. н., заместитель главного врача по эпидемиологии, ГУ «Республиканский центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья», 220099, Республика Беларусь, г. Минск, ул. Казинца, д. 50. +375 (17) 374-42-33 irinaginskay@yandex.by. ID ORCID 0000-0002-3941-9787
- **Оксана Николаевна Романова** – д. м. н., профессор, заведующая кафедрой детских инфекционных болезней, УО «Белорусский государственный медицинский университет», +375 (17) 365-55-40, childinfect@bsmu.by. ID ORCID 0000-0001-7383-1727
- **Анастасия Николаевна Кабанькова** – ведущий лаборант лаборатории диагностики ВИЧ и сопутствующих инфекций ГУ «Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии». +375 (17) 343-04-42, kabankova.1023@gmail.com. ID ORCID 0000-0003-1506-4923.

Поступила: 19.10.2020. Принята к печати: 01.12.2020.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

## About the Authors

- **Veronika S. Vysotskaya** – Head of the Department of Immunoprophylaxis Republican Center for of Hygiene, Epidemiology and Public Health, Minsk, Republic of Belarus. +375(17) 398-32-26, w-veronika@outlook.com. ID ORCID 0000-0001-9950-1427.
- **Natalia D. Kolomiets** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Epidemiology and Microbiology, of Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Republic of Belarus. +375 (29) 354-39-04, ndkolomiets@mail.ru. ID ORCID 0000-0002-4837-5181.
- **Elena L. Gasich** – Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor, Head of laboratory diagnosis of HIV and related infections of Republican scientific and practical center epidemiology and microbiology, +375(17) 343-04-42, elena.gasich@gmail.com. ID ORCID 0000-0002-3662-3045.
- **Oksana N. Hanenko** – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the of Department Epidemiology and Microbiology of the Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education. +375 (17) 265-33-41, o\_hanenko@mail.ru. ID ORCID 0000-0002-0477-9133.
- **Oksana V. Tonko** – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the of Department Epidemiology and Microbiology of the Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education. +375 (17) 265-33-41, oxana\_tonko@tut.by. ID ORCID 0000-0002-6853-3431.
- **Irina N. Glinskaya** – Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Epidemiology in Republican Center for Hygiene, Epidemiology and Public Health, Minsk, Republic of Belarus. +375 (17) 374-42-33, irinaginskay@yandex.by. ID ORCID 0000-0002-3941-9787.
- **Oksana N. Romanova** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Children's Infections in Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus. +375(17) 365-55-40, childinfect@bsmu.by. ID ORCID 0000-0001-7383-1727.
- **Anastasia N. Kabankova** – Leading Assistant in Laboratory Diagnosis of HIV and Related Infections in State institution «Republican scientific and practical center epidemiology and microbiology. +375 (17) 343-04-42, kabankova.1023@gmail.com.

Received: 19.10.2020. Accepted: 01.12.2020.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

## Антибиотикорезистентность возбудителей генерализованных гнойно-септических инфекций у детей

О. А. Носкова<sup>1</sup>, Е. Д. Савилов<sup>1,2</sup>, Н. Н. Чemezova<sup>2,1\*</sup>, Н. Л. Белькова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», г. Иркутск

<sup>2</sup> ФГБОУ ДПО Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования

### Резюме

**Актуальность.** Микробиологический мониторинг в медицинских организациях является важнейшей частью обеспечения эпидемиологической безопасности при оказании медицинской помощи. Изучение чувствительности патогенов к антибактериальным препаратам позволяет обоснованно подойти к назначению эмпирической терапии и сформировать формуляр антибактериальных средств для медицинской организации. **Целью** работы явилось изучение видового состава возбудителей генерализованных гнойно-септических инфекций (ГГСИ) в детском многопрофильном стационаре и определение их устойчивости к антибактериальным препаратам. **Материалы и методы.** Проведен анализ данных микробиологического исследования материала, взятого от больных с ГГСИ, получавших лечение в условиях детского многопрофильного стационара в 2013–2018 гг. Всего исследовано 572 культуры. **Результаты и обсуждение.** Установлено, что наибольший удельный вес в структуре ГГСИ занимали грамотрицательные микроорганизмы, доля которых значительно снижалась с 73,0% (2013 г.) до 48,1% (2018 г.) Грамположительные микроорганизмы встречались в 27,0 ± 8,1% случаев, в то время как наблюдали значимое увеличение доли грибов с 5,4 до 30,7%. Изучена антибиотикорезистентность основных патогенов. Среди неферментирующих грамотрицательных бактерий наиболее высокий ( $p < 0,05$ ) показатель мультирезистентности выявлен у *Acinetobacter baumannii* (50,0 ± 6,8 %). Энтерококки, обладая высокой природной устойчивостью к ряду групп антибиотиков, оставляют возможность эффективного воздействия препарата группы гликопептидов (ванкомицин) в отношении *Enterococcus faecium*. **Выводы.** Показана высокая резистентность возбудителей ГГСИ к применяемым антибактериальным препаратам. Полученные данные позволяют сформировать актуальный формуляр антимикробных препаратов для применения в детских стационарах, разработать мероприятия, сдерживающие развитие резистентности у возбудителей гнойно-воспалительных заболеваний.

**Ключевые слова:** микроорганизмы, гнойно-септические инфекции, антибиотики, антибиотикорезистентность, дети  
Конфликт интересов не заявлен.

**Для цитирования:** Носкова О. А., Савилов Е. Д., Чemezova Н. Н. и др. Антибиотикорезистентность возбудителей генерализованных гнойно-септических инфекций у детей. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2020;19(6):56–61. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-6-56-61>.

### Antibiotic Resistance of Pathogens of Generalized Purulent Septic Infections in Children

OA Noskova<sup>1</sup>, ED Savilov<sup>1,2</sup>, NN Chemezova<sup>2,1\*</sup>, NL Belkova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russia

<sup>2</sup> Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Irkutsk, Russia

### Abstract

**Relevance.** Microbiological monitoring in medical organizations is an essential part of ensuring epidemiological safety in the provision of medical care. The study of the sensitivity of pathogens to antibacterial drugs allows us to reasonably approach the prescription of empirical therapy and form a form of antibacterial agents for medical organization. The purpose of the work was to study the species composition of pathogens of generalized purulent septic infections (GPSI) in a children's multidisciplinary hospital and determine their resistance to antibacterial drugs. **Materials and methods.** Analysis of microbiological analysis data of material taken from patients with GPSI treated in children's multidisciplinary hospital in the period 2013-2018 was carried out. A total of 572 cultures were studied. **Results.** It was found that the largest specific gravity in the structure of GPSI was occupied by gram-negative microorganisms, the proportion of which significantly decreased from 73.0% in 2013 to 48.1% in 2018. Gram-positive microorganisms were found in 27.0 ± 8.1% cases, while a significant increase in the proportion of fungi from 5.4 to 30.7% was observed. The antibiotic resistance of the main pathogens has been studied. Among non-fermenting gram-negative bacteria, the highest ( $p < 0.05$ ) multi-resistivity

\* Для переписки: Чemezova Наталья Николаевна, к. м. н., научный сотрудник лаборатории эпидемиологически и социально значимых инфекций Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека», 664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16. +7 (3952) 33-34-25, [chemezova\\_nataly@mail.ru](mailto:chemezova_nataly@mail.ru). ©Носкова О. А. и др.

\*\* For correspondence: Natalia N. Chemezova, Cand. Sci. (Med.), associate professor of Epidemiology and Microbiology in Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, researcher of the Laboratory of the Epidemiologically and Socially Significant Infections of Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, 16 Timiryazev St., Irkutsk, 664003, Russia 8(3952) 33-34-25, [chemezova\\_nataly@mail.ru](mailto:chemezova_nataly@mail.ru). ©Noskova OA et al.

indicator was found in *Acinetobacter baumannii* (50.0 ± 6.8%). *Enterococcus*, having high natural resistance to a number of antibiotic groups, leave the possibility of effective action of the preparation of the group of glycopeptides (vancomycin) against *Enterococcus faecium*. **Conclusions.** High pathogens to applied antibacterial preparations is shown. The obtained data make it possible to form an up-to-date form of antimicrobial drugs for use in children's hospitals, to develop measures that inhibit the development of resistance in pathogens of purulent-inflammatory diseases.

**Keywords:** microorganisms, purulent septic infections, infectious agents, antibiotics, antibiotic resistance, children  
No conflict of interest to declare.

**For citation:** Noskova OA, Savilov ED, Chemezova NN, et al. Antibiotic resistance of pathogens of generalized purulent septic infections in children. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2020;19(6):56–61 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-6-56-61>.

## Введение

В настоящее время уже невозможно представить медицину без антибиотиков, которые значительно расширили возможности лечения различных болезней. Однако их широкое, а зачастую и бесконтрольное применение в клинической практике создает определенную проблему для здравоохранения во всем мире. Особое клиническое значение приобретают микроорганизмы с множественной устойчивостью к антибактериальным препаратам (АБП). Серьезную угрозу для пациентов стационаров представляют полирезистентные грамотрицательные микроорганизмы, такие как *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter* spp. [1–4]. В отечественной литературе приводятся данные, что доля штаммов *K. pneumoniae*, продуцирующих β-лактамазы расширенного спектра (БЛРС), составляет около 80%, удельный вес *Escherichia coli* достигает 40%, а метициллин-резистентных *Staphylococcus aureus* (MRSA) – 33,5% [5–7]. Ряд авторов указывают на преимущественное значение грамотрицательных микроорганизмов в развитии сепсиса [8,9]. Территориями высокого риска развития генерализованных гнойно-септических инфекций (ГГСИ) в стационарах являются отделения реанимации и интенсивной терапии в связи с концентрацией в них пациентов в тяжелом состоянии, большой парентеральной нагрузкой, высоким уровнем колонизации госпитальными штаммами микроорганизмов [10].

Микробиологический мониторинг в медицинских организациях является важнейшей частью обеспечения эпидемиологической безопасности при оказании медицинской помощи. Организация эффективного микробиологического мониторинга в стационарах является одним из основополагающих факторов оценки эффективности этиотропного лечения, а также возможности эмпирического назначения антибактериальных средств [11,12]. Имеющиеся ограничения применения АБП в педиатрической практике, в частности фторхинолонов, полимиксинов, фосфомицинов, требуют тщательного изучения этиологической структуры ГГСИ и обоснованного подхода к выбору антибиотикотерапии [13].

**Цель исследования** – изучить видовой состав возбудителей гнойно-септических инфекций

в детском многопрофильном стационаре и определить их устойчивость к АБП.

## Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ 85 карт стационарных больных с ГГСИ в детском многопрофильном стационаре регионального уровня (г. Иркутск) в 2013–2018 гг. Исследовали штаммы, выделенные из различных локусов (кровь, мокрота, смывы с трахеобронхиального дерева, раневое содержимое, моча, жидкость брюшной полости, ликвор, отделяемое зева и носа) от пациентов с ГГСИ, находившихся на лечении в отделении анестезиологии и реанимации. Исследовано 783 пробы биологического материала, из которых изолировано 572 бактериальных и грибковых культуры. Идентификацию микроорганизмов осуществляли традиционными методами с учетом морфологических, культуральных и биохимических свойств, а также с использованием бактериологического анализатора Vitek Compact (BioMerieux). Чувствительность выделенных культур определяли диско-диффузионным методом к антибиотикам следующих групп: цефалоспорины, пенициллины, макролиды, фторхинолоны, карбапенемы, гликопептиды, аминогликозиды.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного пакета Microsoft Office Excel. Различия статистических показателей считались значимыми при  $p \leq 0,05$ .

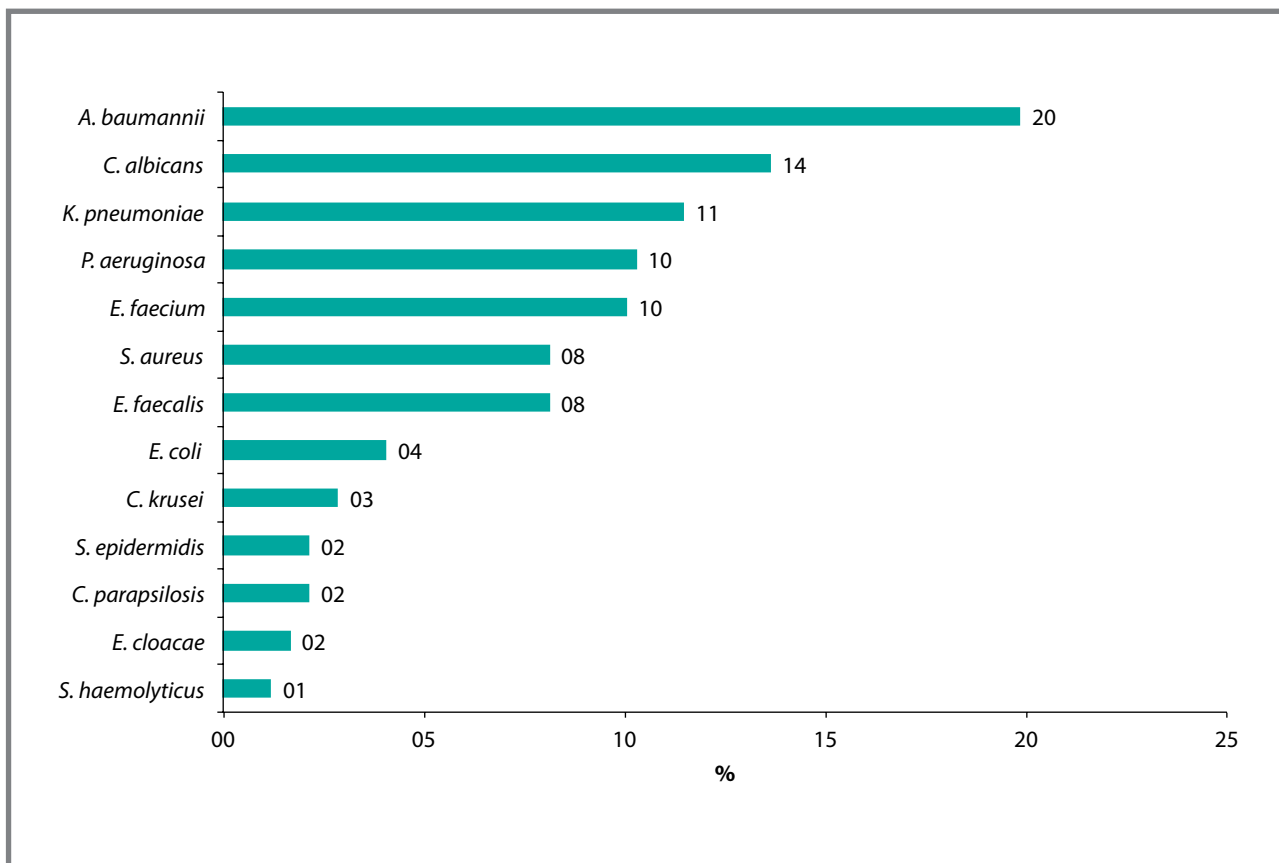
## Результаты исследования

Исследования показали, что за изучаемый период (2013–2018 гг.) этиологическими факторами тяжелой гнойно-септической патологии у пациентов крупного многопрофильного детского стационара выступали 19 видов микроорганизмов, среди которых наибольшее эпидемиологическое значение имели *Acinetobacter baumannii* (19,9 ± 2,0 %), *Candida albicans* (13,6 ± 1,7 %), *K. pneumoniae* (11,5 ± 1,6%), *P. aeruginosa* (10,3 ± 1,5%) *Enterococcus faecium* (10,1 ± 1,5%) (рис. 1). Полученные данные согласуются с результатами ряда исследований [8,9].

Преимущественную роль ( $p < 0,01$ ) в развитии генерализованных форм инфекции у детей играли грамотрицательные микроорганизмы (53,2 ± 12,7 %), доля которых тем не менее значимо

**Рисунок 1. Структура микрофлоры, выделенной от пациентов с ГПСИ**

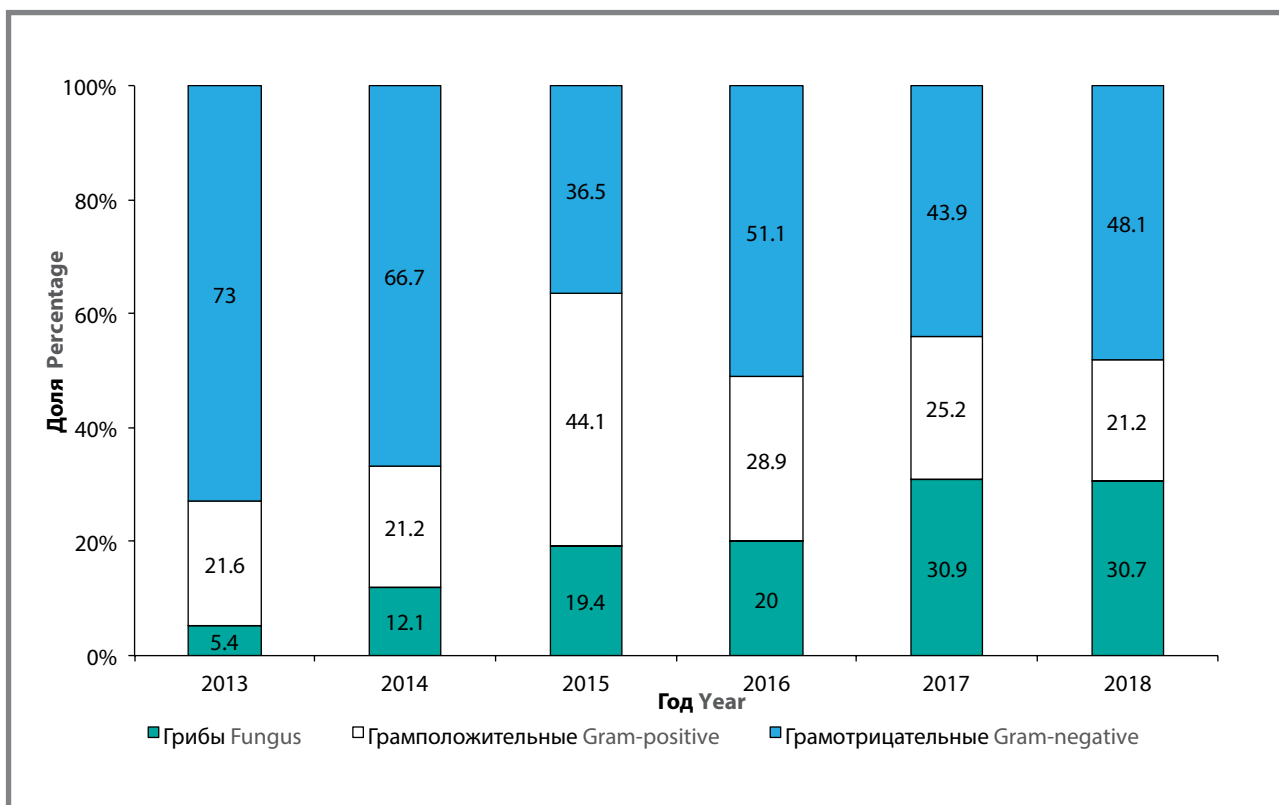
**Figure 1. Structure of microflora isolated from patients with generalized purulent septic infections**



Примечание: \*на рисунке указаны микроорганизмы, удельный вес которых составил более 1%.  
 Note: \*figure shows microorganisms whose specific gravity is more than 1%.

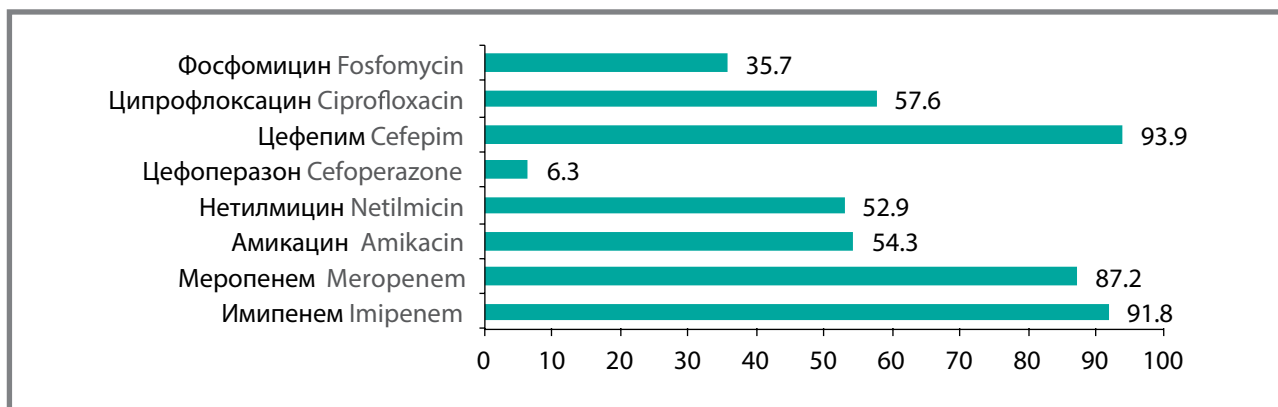
**Рис 2. Этиологическая структура микроорганизмов, выделенных в динамике от пациентов с ГПСИ**

**Figure 2. Etiological structure of microorganisms isolated in dynamics from patients with generalized purulent septic infections**



**Рисунок 3. Антибиотикоустойчивость грамотрицательных штаммов (*A. baumannii*) (%)**

**Figure 3. Antibiotic resistance of gram-negative strains (*A. baumannii*) (%)**



снижалась с 73,0% (2013 г.) до 48,1% (2018 г.). В противовес этому за рассматриваемый период имело место значимое возрастание роли грибов с 5,4 до 30,7% ( $19,8 \pm 9,2\%$ ,  $p < 0,05$ ), а удельный вес грамположительной флоры ( $27,0 \pm 8,1\%$ ) существенно не менялся ( $p > 0,05$ ) (рис. 2). Среди грамотрицательных бактерий наиболее частыми представителями выступили *A. baumannii* (39,9%), *K. pneumoniae* (23,1%) и *P. aeruginosa* (20,7%). У грамположительных преобладали представители родов *Enterococcus* (60,3%) и *Staphylococcus* (38,1%), а *C. albicans* (67,9%) – у грибов.

Особую значимость в нашем исследовании имеют неферментирующие микроорганизмы и клебсиеллы, поскольку занимают преимущественное положение в этиологии ГГСИ, а также с ними связывают более высокий риск смертности в сравнении с инфекциями, ассоциированными с грамположительными микроорганизмами [14].

При оценке антибиотикорезистентности актуальных патогенов гнойно-воспалительных заболеваний у детей установлено, что изоляты *A. baumannii* обладают высокой устойчивостью к цефепиму ( $93,9 \pm 4,1\%$ ), карбапенемам (к имипенему –  $91,8 \pm 3,9\%$ ; меропенему –  $87,2 \pm 4,8\%$ ), аминогликозидам II и III

поколений (около 50%) (рис. 3). Свойство мультирезистентности (MDR – Multi Drug Resistance) выявлено у  $50,0 \pm 6,8\%$  изолятов.

В течение изучаемого периода наблюдалось увеличение количества *A. baumannii*, устойчивых к цефепиму (с 24,3% в 2013 г. до 97,2% в 2018 г.;  $p < 0,05$ ) и ципрофлоксацину (с 5,5% до 58,3%;  $p < 0,05$ ).

Среди изолятов *P. aeruginosa* наибольшая устойчивость отмечалась к цефалоспоринолу III поколения – цефтазидиму ( $65,6 \pm 6,5\%$ ). Карбапенем-устойчивые штаммы составили около 57% (рис. 4).

Металло-беталактамазами обладали 44,4% изолятов, однако, в многолетнем аспекте, у *P. aeruginosa* наблюдалось значимое ( $p < 0,05$ ) снижение частоты встречаемости металло-беталактамаз ( $r = -0,824$ ). Самой низкой была устойчивость к цефоперазону ( $30,4 \pm 6,3\%$ ).

Количество мультирезистентных *P. aeruginosa* составило  $30,8 \pm 6,4\%$ . Изменение уровня антибиотикоустойчивости в течение периода наблюдения показало варьирование показателей с тенденцией к понижению устойчивости к карбапенемам и аминогликозидам.

Исследованиями установлено, что представители семейства *Enterobacteriaceae* – *K. pneumoniae*

**Рисунок 4. Антибиотикоустойчивость грамотрицательных штаммов (*P. aeruginosa*) (%)**

**Figure 4. Antibiotic resistance of gram-negative strains (*P. aeruginosa*) (%)**

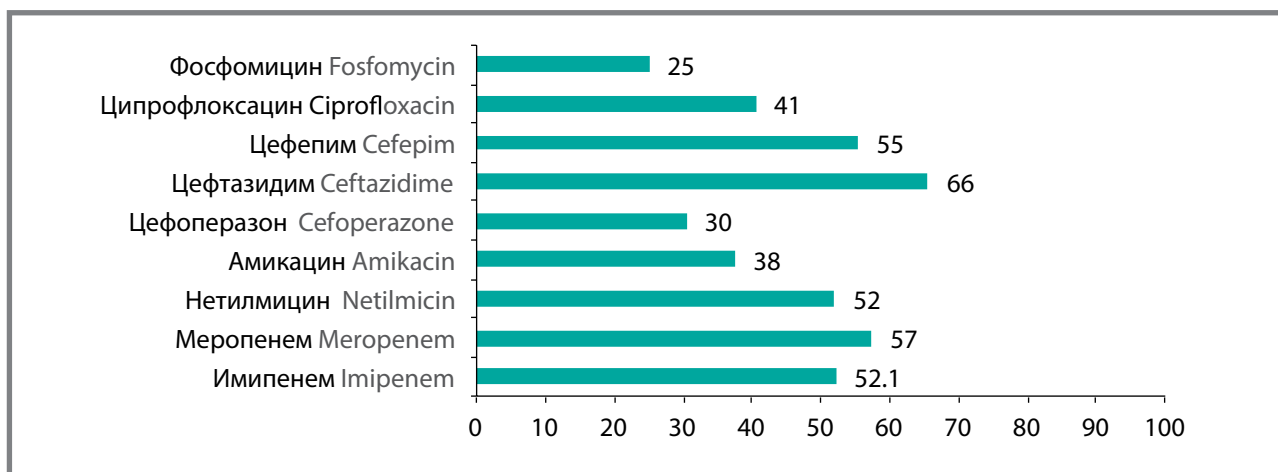
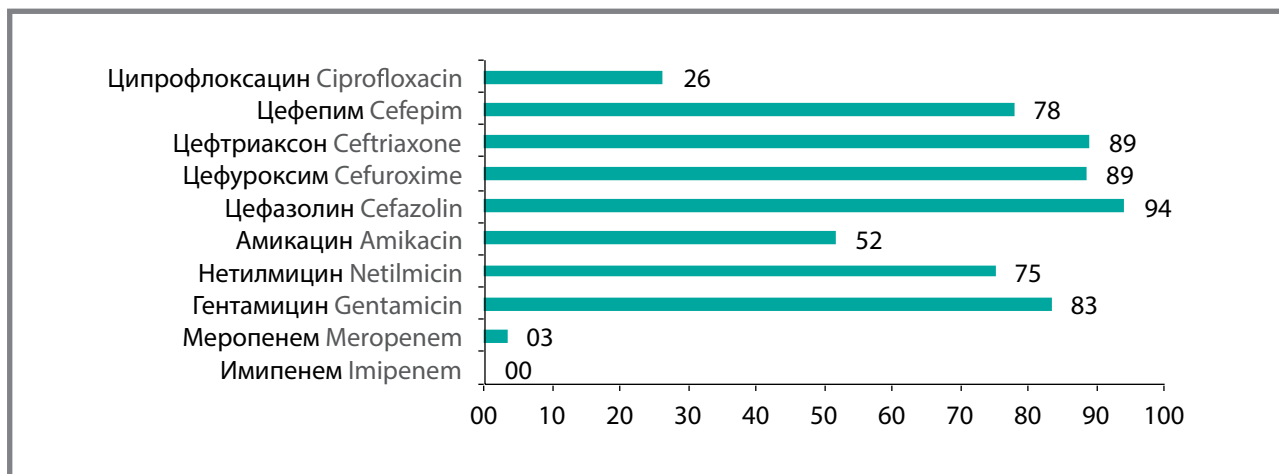




Рисунок 5. Антибиотикоустойчивость грамотрицательных штаммов (*K. pneumoniae*) (%)

Figure 5. Antibiotic resistance of gram-negative strains (*K. pneumoniae*) (%)



продемонстрировали мультирезистентность в 41,2 ± 8,4 % случаев. Клебсиеллы проявили значительную устойчивость к антибиотикам разных групп (рис. 5). Так, высоким оказался уровень резистентности к цефалоспорино I поколения (цефазолину) – 94,1 ± 3,7 %, а также II (цефуроксим) и III (цефтриаксон) поколений (на уровне 88%). Количество штаммов, устойчивых к цефалоспорино IV поколения (цефепим), не превышало 77%.

Уровень резистентности к аминогликозидам также был высоким, но снижался от АБП II поколения (гентамицин и нетилмицин) до представителей III поколения (амикацин). Кроме того, выявлена карбапенемустойчивость *K. pneumoniae*. Резистентность к цефуроксиму и цефтриаксону существенно варьировала. В то же время наблюдалось значимое ( $p < 0,01$ ) снижение уровня антибиотикоустойчивости *K. pneumoniae* к цефалоспорино IV поколения – цефепиму.

Установлено, что среди грамположительных микроорганизмов наибольший уровень устойчивости к антимикробным препаратам проявляли изоляты *E. faecium*, которые в 51,5 ± 8,6% случаев характеризовались мультирезистентностью. Штаммы *E. faecium* в 100,0 % проявили устойчивость к цефалоспорино II–IV поколений, аминогликозиду II поколения (гентамицину)

и представителю пенициллинов (ампициллину). В то же время все они обладали чувствительностью к ванкомицину.

### Заключение

Таким образом, по результатам проведенных исследований в структуре заболеваемости ГГСИ отмечена доминирующая (49,8%) роль грамотрицательных микроорганизмов, из которых наиболее значимыми представителями выступают *A. baumannii* (39,9%), *K. pneumoniae* (23,1%), *P. aeruginosa* (20,7%), обладающие высокой резистентностью к применяемым АБП. Среди неферментирующих грамотрицательных бактерий наиболее высокий ( $p < 0,05$ ) показатель мультирезистентности выявлен у *A. baumannii* (50,0 ± 6,8 %). Энтерококки, обладая высокой природной устойчивостью к ряду групп антибиотиков, все же оставляют возможность эффективного воздействия препарата группы гликопептидов (ванкомицин) в отношении *E. faecium*.

Полученные данные о распространенности резистентных патогенов позволяют сформировать актуальный формуляр антимикробных препаратов для применения в детских стационарах, разработать мероприятия, сдерживающие развитие резистентности у возбудителей гнойно-воспалительных заболеваний.

### Литература

1. Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Скленова Е.Ю. и др. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов Enterobacteriaceae в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «Марафон» 2013-2014 // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2017. Т. 19, № 1. С. 4956.
2. Григорьев Е.Г., ред. Госпитальная инфекция в многопрофильной хирургической клинике. – Новосибирск: Наука; 2003.
3. Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Скленова Е.Ю. и др. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов Acinetobacter spp. в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «Марафон» 2013-2014 // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2017. Т. 19, № 1. С. 4248.
4. Эйдельштейн М.В., Сухорукова М.В., Скленова Е.Ю. и др. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов Pseudomonas aeruginosa в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «Марафон» 2013-2014. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2017. Т. 19, № 1. С. 3741.
5. Решедько Г.К., Рябкова Е.Л., Фаращук А.Н. и др. Неферментирующие грамотрицательные возбудители нозокомиальных инфекций в ОРИТ России: проблемы антибиотикорезистентности // Клиническая микробиология, антимикробная химиотерапия. 2006. № 8. С. 232–248.
6. Светличная Ю.С., Колосовская Е.Н., Кафтырева Л.А. Микробиологический мониторинг в системе эпидемиологического надзора за госпитальными инфекциями // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2014. №1(74). С. 9–14.

7. Носкова О.А., Анганова Е.В., Гвак Г.В. и др. Эпидемиологические аспекты сепсиса // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2018. № 5. С. 121–126.
8. Chazan B, Raz R, Teitler N, et al. Epidemiology and susceptibility to antimicrobials in community, hospital and long-term care facility bacteremia in Northern Israel: a 6-year surveillance // IMAJ. 2009. N 11. P. 592–597.
9. Клясова Г. А., Сперанская Л. Л., Миронова А. В. и др. Возбудители сепсиса у иммунокомпрометированных больных: структура и проблемы антибиотикорезистентности (результаты многоцентрового исследования) // Гематология и трансфузиология. 2007. Т. 52, № 1. С. 11–18.
10. Белькова Ю.А., Рачина С.А., Козлов Р.С. и др. Потребление и затраты на системные антимикробные препараты в отделениях реанимации и интенсивной терапии многопрофильных стационаров Российской Федерации и Республики Беларусь: результаты многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2014. Т. 16, № 4. С. 294–310.
11. Горбич Ю.Л., Карпов И.А. Значение адекватной эмпирической антибактериальной терапии при нозокомиальных инфекциях, вызванных *Acinetobacter baumannii* // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2012. Т. 14, № 1. С. 67–73.
12. Скурихина Ю.Е., Прушинский А.П., Завалина Д.Е. Распространенность гнойно-септических инфекций в отделениях детского многопрофильного стационара // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. 2017. № 32. С. 58–67.
13. Агеев В.А., Партина И.В., Лисицына Е.С. Чувствительность грамотрицательных бактерий, продуцентов карбапенемаз, к антибиотикам различных групп // Антибиотики и химиотерапия. 2013, Т.58, № 3–4. С. 10–13.
14. Carrouste-Orgeas M, Timsit J.F, Tafflet M, et al. Excess risk of death from intensive care unit-acquired nosocomial bloodstream infections: a reappraisal // Clinical Infectious Diseases. 2006. Vol. 42, N 8. P. 1118–1126.

## References

1. Suhorukova MV, Ejdel'shtejn MV, Skleenova EY, et al. Antibiotikorezistentnost' nozokomial'nyh shtammov Enterobacteriaceae v stacionarah Rossii: rezul'taty mnogocentrovogo epidemiologicheskogo issledovaniya «Marafon» 2013–2014. Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya. 2017; 19 (1): 49–56. (In Rus).
2. Grigor'ev EG, editor. Gospital'naya infekciya v mnogoprofil'noj hirurgicheskoy klinike, Novosibirsk: Nauka; 2003. (In Rus).
3. Suhorukova MV, Ejdel'shtejn MV, Skleenova EU, et al. Antibiotikorezistentnost' nozokomial'nyh shtammov Acinetobacter spp. v stacionarah Rossii: rezul'taty mnogocentrovogo epidemiologicheskogo issledovaniya «Marafon» 2013–2014. Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya. 2017; 19 (1): 42–48. (In Rus).
4. Ejdel'shtejn MV, Suhorukova MV, Skleenova EY, et al. Antibiotikorezistentnost' nozokomial'nyh shtammov Pseudomonas aeruginosa v stacionarah Rossii: rezul'taty mnogocentrovogo epidemiologicheskogo issledovaniya «Marafon» 2013–2014. Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya. 2017; 19 (1): 37–41. (In Rus).
5. Reshed'ko GK, Ryabkova EL, Farashchuk AN, et al. Nefermentiruyushchie gramotricatel'nye возбудители nozokomial'nyh infekcij v ORIT Rossii: problemy antibiotikorezistentnosti. Klinicheskaya mikrobiologiya, antimikrobnaya himioterapiya. 2006; 8: 232–248. (In Russ).
6. Svetlichnaya YS, Kolosovskaya EN, Kaftyreva LA. Mikrobiologicheskij monitoring v sisteme epidemiologicheskogo nadzora za gospital'nymi infekciyami. Epidemiologiya i vakcinoprofilaktika. 2014; 1(74): 9–14. (In Russ).
7. Noskova OA, Anganova EV, Gvak GV, et al. Epidemiologicheskie aspekty sepsisa. Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology. 2018; 5:121-126. (In Rus). doi: 10.36233/0372-9311-2018-5-121-126
8. Chazan B, Raz R, Teitler N, et al. Epidemiology and susceptibility to antimicrobials in community, hospital and long-term care facility bacteremia in Northern Israel: a 6-year surveillance. IMAJ. 2009; 11: 592–597.
9. Klyasova G.A, Speranskaya LL, Mironova AV, et al. Возбудители сепсиса у иммунокомпрометированных больных: структура и проблемы антибиотикорезистентности (результаты многоцентрового исследования). Gematologiya i transfuziologiya. 2007; 52 (1): 11–18. (In Rus).
10. Bel'kova YA, Rachina SA, Kozlov RS, et al. Potreblenie i zatraty na sistemnye antimikrobnye preparaty v otdeleniyah reanimacii i intensivnoj terapii mnogoprofil'nyh stacionarov Rossijskoj Federacii i Respubliki Belarus': rezul'taty mnogocentrovogo farmakoepidemiologicheskogo issledovaniya. Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya. 2014; 16(4): 294–310. (In Rus).
11. Gorbich YL, Karpov IA. Znachenie adekvatnoj empiricheskoy antibakterial'noj terapii pri nozokomial'nyh infekciyah, vyzvannyh Acinetobacter baumannii. Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya. 2012; 14(1): 67–73. (In Rus).
12. Skurikhina YE, Prushinskij AP, Zavalina DE. Rasprostranennost' gnojno-septicheskikh infekcij v otdeleniyah detskogo mnogoprofil'nogo stacionara. Dal'nevostochnyj zhurnal infekcionnoj patologii. 2017; 32: 58–67. (In Rus).
13. Ageev VA, Partina IV, Lisicyna ES. Chuvstvitel'nost' gramotricatel'nyh bakterij, producentov karbapenemaz, k antibiotikam razlichnyh grupp. Antibiotiki i himioterapiya. 2013; 58 (№ 3–4): 10–13. (In Rus).
14. Carrouste-Orgeas M, Timsit JF, Tafflet M, et al. Excess risk of death from intensive care unit-acquired nosocomial bloodstream infections: a reappraisal. Clinical Infectious Diseases. 2006; 42(8): 1118–1126.

## Об авторах

- **Ольга Александровна Носкова** – младший научный сотрудник лаборатории эпидемиологически и социально значимых инфекций ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», 664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16. 8(3952) 33-34-25, noskovaepid@yandex.ru. ORCID iD: 0000-0002-7051-0028.
- **Евгений Дмитриевич Савилов** – д.м.н., главный научный сотрудник лаборатории эпидемиологически и социально значимых инфекций ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ, 664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16. 8(3952) 33-34-25, savilov47@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-9217-6876.
- **Наталья Николаевна Чemezova** – к. м. н., научный сотрудник лаборатории эпидемиологически и социально значимых инфекций ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», 664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16. 8(3952) 33-34-25; chemezova\_nataly@mail.ru. ORCID iD: 0000-0001-5375-7785.
- **Наталья Леонидовна Белькова** – к. б. н., ведущий научный сотрудник, заведующая лабораторией микробиома и микроэкологии ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», 664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16. 8(3952) 33-34-25, nlbelkova@gmail.com. ORCID iD: 0000-0001-9720-068X

Поступила: 02.11.2029. Принята к печати: 10.12.2020.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

## About the Authors

- **Olga A. Noskova** – laboratory of epidemiologically and socially significant infections, Research center for family health and human reproduction, 16 Timiryazev St., Irkutsk, 664003, Russia. 8(3952) 33-34-25, noskovaepid@yandex.ru. ORCID iD: 0000-0002-7051-0028.
- **Evgeny D. Savilov** – Dr. Sci. (Med.), chief researcher of the laboratory of epidemiologically and socially significant infections of THE fgbnу NC PZRC, 16 Timiryazev St., Irkutsk, 664003, Russia. 8(3952)33-34-25, savilov47@gmail.com. ORCID iD: 0000-0002-9217-6876
- **Natalia N. Chemezova** – associate professor of Epidemiology and Microbiology in Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, researcher of the Laboratory of the Epidemiologically and Socially Significant Infections of Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, 16 Timiryazev St., Irkutsk, 664003, Russia 8(3952) 33-34-25, chemezova\_nataly@mail.ru. ORCID iD: 0000-0001-5375-7785
- **Natalia L. Belkova** – candidate of biological Sciences, leading researcher, head of the laboratory of microbiome and microecology, Research center for family health and human reproduction, 16 Timiryazev St., Irkutsk, 664003, Russia. 8(3952)33-34-25, nlbelkova@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-9720-068X

Received: 02.11.2029. Accepted: 10.12.2020.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-6-62-68>

## Корпоративный календарь профилактических прививок как технология управления здоровьем работающих

И. В. Фельдблюм\*

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» Минздрава России

### Резюме

**Актуальность.** Сохранение здоровья и обеспечение качества жизни работающего населения с помощью вакцинопрофилактики является одной из приоритетных задач здравоохранения в современных условиях. Активно обсуждается роль корпоративной медицины в организации и осуществлении риск-ориентированного подхода к проведению иммунизации работников на предприятиях и в организациях. **Цель** статьи состоит в анализе методических и организационных основ разработки и реализации новой технологии управления здоровьем работающих на предприятиях и в организациях с помощью вакцинопрофилактики – Корпоративного календаря профилактических прививок. **Материалы и методы.** Работа выполнена на основе анализа данных литературы и обобщения опыта работы ряда субъектов РФ по формированию и реализации корпоративных календарей профилактических прививок на промышленных предприятиях и в высших учебных заведениях. **Результаты.** Дано обоснование целесообразности внедрения на предприятиях и в организациях корпоративных календарей прививок, представлены задачи, правовые основы, актуальный перечень инфекций для включения в корпоративный календарь, условия для успешной его реализации и перспективы развития. **Выводы.** Корпоративные календари профилактических прививок следует рассматривать как один из механизмов обеспечения работающего населения иммунобиологическими препаратами в переходный период (до включения актуальных инфекций в Национальный календарь профилактических прививок) и как модель Календаря прививок для взрослого населения, проект которого сегодня активно и широко обсуждается.

**Ключевые слова:** вакцинопрофилактика, работающее население, корпоративный календарь прививок  
Конфликт интересов не заявлен.

**Для цитирования:** Фельдблюм И. В. Корпоративный календарь профилактических прививок как технология управления здоровьем работающих. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2020;19(6):62–68. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-6-62-68>.

### Corporate Immunizations Schedule as a Technology for Managing of the Workers Health

IV Fel'dblium\*\*

Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

### Abstract

**Relevance.** In modern conditions, special attention is paid to preserving the health and quality of life of the working population through vaccination. The role of corporate medicine in the organization and implementation of a risk-based approach to the immunization of employees in enterprises and institutions is actively discussed. **The aim** of this study was to discuss the methodological and basic arrangements for the development and implementation of a new technology at an enterprise using vaccination – a corporate immunizations schedule. **Materials and methods.** The scientific work was carried out on the basis of generalization of our own experience and the experience of some regions of the Russian Federation on the formation and implementation of corporate immunizations schedules in industrial enterprises and in higher educational institutions. **Results.** The substantiation of the feasibility of introducing corporate immunizations schedules at enterprises and institutions is given, tasks, legal bases, an up-to-date list of infections to be included in the corporate immunization schedules, conditions for its successful implementation and development prospects are presented. **Conclusions.** The corporate immunization schedules should be considered as one of the mechanisms for providing the working population with immunobiological drugs during the transition period (before the inclusion of actual infections in the National immunization schedule), actively discussed today in the pages of domestic literature.

**Keywords:** vaccination, working population, corporate vaccination schedule

No conflict of interest to declare.

**For citation:** Feldblium IV. Corporate Immunizations Schedule as a Technology for Managing of the Workers Health. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2020;19(6):62–68 (InRuss.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-6-62-68>.

\* Для переписки: Фельдблюм Ирина Викторовна, д. м. н., профессор, заведующая кафедрой эпидемиологии и гигиены Пермского государственного медицинского университета имени академика Е. А. Вагнера, 614068, г. Пермь, ул. Дзержинского, 1 «Б». +7(912) 885-32-36, [irinablum@mail.ru](mailto:irinablum@mail.ru). © Фельдблюм И. В. и др.

\*\* For correspondence: Feldblium Irina V., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Epidemiology and Hygiene of Perm State Medical University named after Academician E. A. Wagner, Dzerzhinsky street 1 «B», 614068, Perm, Russia. +79128853236, [irinablum@mail.ru](mailto:irinablum@mail.ru). © Fel'dblium IV et al.

Вакцинопрофилактика в современных условиях рассматривается как основная стратегия профилактики, как стратегическая инвестиция в здоровье, благополучие индивидуума, семьи и нации в целом с выраженным социальным и экономическим эффектом. Установлено, что она прерывает порочный круг роста резистентности к антибиотикам и существенно влияет на уровень диссеминации возбудителей инфекционных болезней среди населения [1].

По поручению президента России разработана «Стратегия развития иммунопрофилактики инфекционных болезней на период до 2035 года» (утверждена распоряжением Правительства РФ от 18 сентября 2020 г. № 2390-р). В основу Стратегии легли следующие правовые документы: Федеральный закон от 21.11.2011 г. №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»; Федеральный закон от 30 марта 1999 г. №52-ФЗ «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения»; Федеральный закон от 17.09.1998 № 157-ФЗ «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней»; Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 № 61-ФЗ. Стратегия является основой для организации деятельности и взаимодействия органов государственной власти Российской Федерации, органов государственной власти субъектов страны, органов местного самоуправления, государственных и иных организаций, принимающих участие в реализации мер, направленных на предупреждение, ограничение распространения и ликвидацию инфекционных и иных болезней, управляемых средствами иммунопрофилактики.

Стратегия обозначила в числе приоритетных направлений деятельности разработку программ вакцинации отдельных категорий населения в целях повышения качества и продолжительности жизни и совершенствования механизмов обеспечения граждан иммунобиологическими препаратами.

Пристальное внимание сохранению здоровья работающего населения обусловлено, прежде всего, наличием производственных факторов, которые увеличивают опасность развития инфекционных заболеваний, представляющих угрозу жизни и здоровью работников. Работодатель согласно Трудовому кодексу Российской Федерации от 30.12.2001 № 197-ФЗ (ред. от 09.11.2020) несет ответственность за сохранение здоровья работников.

В числе производственных факторов можно выделить факторы риска инфицирования и факторы риска развития более тяжелого течения и неблагоприятного исхода болезни.

К факторам риска инфицирования можно отнести частые командировки в неблагополучные по инфекционным болезням территории [2,3]; низкие температуры, переохлаждение; скученность, тесный контакт; частое переформирование коллективов (фактор перемешивания); профессиональный контакт с патогенными микроорганизмами, с потенциальными

или установленными источниками инфекции. Перечень работ, выполнение которых связано с высоким риском заболевания инфекционными болезнями и требует обязательного проведения профилактических прививок, регламентирован Постановлением Правительства «Об утверждении перечня работ, выполнение которых связано с высоким риском заболевания инфекционными болезнями и требует обязательного проведения профилактических прививок» РФ от 15 июля 1999 г. № 825 (в ред. 24.12.2014 №1469):

1. Сельскохозяйственные, гидромелиоративные, строительные и другие работы по выемке и перемещению грунта, заготовительные, промысловые, геологические, изыскательские, экспедиционные, дератизационные и дезинсекционные работы на территориях, неблагополучных по инфекциям, общим для человека и животных.
2. Работы по лесозаготовке, расчистке и благоустройству леса, зон оздоровления и отдыха населения на территориях, неблагополучных по инфекциям, общим для человека и животных.
3. Работы в организациях по заготовке, хранению, обработке сырья и продуктов животноводства, полученных из хозяйств, неблагополучных по инфекциям, общим для человека и животных.
4. Работы по заготовке, хранению и переработке сельскохозяйственной продукции на территориях, неблагополучных по инфекциям, общим для человека и животных.
5. Работы по убою скота, больного инфекциями, общими для человека и животных, заготовке и переработке полученных от него мяса и мясопродуктов.
6. Работы, связанные с уходом за животными и обслуживанием животноводческих объектов в животноводческих хозяйствах, неблагополучных по инфекциям, общим для человека и животных.
7. Работы по отлову и содержанию безнадзорных животных.
8. Работы по обслуживанию канализационных сооружений, оборудования и сетей.
9. Работы с больными инфекционными заболеваниями.
10. Работы с живыми культурами возбудителей инфекционных заболеваний.
11. Работы с кровью и биологическими жидкостями человека.
12. Работы в организациях, осуществляющих образовательную деятельность.

В свете вышеизложенного, к группам риска развития инфекционных и неинфекционных болезней могут быть отнесены медицинские работники, ветеринары, работники образования, общественного питания, транспорта, торговли. Увеличиваются риски инфицирования и у лиц, пребывающих в особых условиях организованных



коллективов (военнослужащие, дома престарелых, учреждения ФСИН и др.), проживающих в общежитиях, имеющих двух и более детей. Иммунизации подлежат административные и офисные сотрудники, а также вахтовики (нефтегазовая промышленность), сварщики, люди, работающие у печей, литейщики, формовщики, прокатчики, спортсмены и волонтеры на международных массовых спортивных и культурных мероприятиях, плавсостав, включая подводников, дислоцирующиеся на территориях с неблагоприятной эпидемической ситуацией (Турция, Центральная Азия) и др.

Развитию тяжелого течения и неблагоприятного исхода болезни способствует работа в определенных отраслях промышленности (химической, угольной, металлургической, газовой и др.); удаленная от специализированной медицинской помощи и современных диагностических лабораторий; а также наличие в трудовом коллективе лиц, страдающих хроническими заболеваниями, ожирением, злокачественными новообразованиями, перенесших оперативные вмешательства и др.

Своевременное выявление факторов риска, их коррекция и вакцинопрофилактика работающих на предприятии лиц из групп риска развития болезни является одной из задач корпоративной медицины [4].

Вакцинация работающего населения проводится в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок (Приложение 1), являющимся расходным обязательством федерального бюджета, и Календарем профилактических прививок по эпидемическим показаниям (Приложение 2), финансирование которого осуществляется из регионального бюджета.

Национальный календарь профилактических прививок является нормативным правовым актом, устанавливающим сроки и порядок проведения гражданам профилактических прививок. Понятие «Календарь профилактических прививок» сформировалось в 50-е годы XX века, когда значительно возрос перечень применяемых вакцин. Календарь прививок определяет стратегию и тактику вакцинопрофилактики. При этом, если стратегию обуславливают проявления эпидемического процесса, то тактику – результаты эпидемиологических экспериментальных исследований, как клинических рандомизированных мультицентровых, так и полевых. В связи с активной разработкой в современных условиях отечественных иммунобиологических препаратов данному направлению отводится особое место в «Стратегии развития вакцинопрофилактики в РФ на период до 2035 года».

Впервые календарь прививок России был введен в действие в 1973 г. В последующем принятый в 1998 г. Федеральный закон «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней» №157-ФЗ от 17.09.1998 (ред. от 07.03.2018) установил правовые основы государственной политики в области иммунопрофилактики.

Национальный календарь профилактических прививок постоянно совершенствуется и претерпевает существенные изменения. В настоящее время число «календарных» прививок в развитых странах достигло 17, Национальный календарь профилактических прививок в России (редакция 2019 г.) включает вакцинацию против 12 инфекций. В российском Национальном календаре отсутствуют плановые прививки против ротавирусной и папилломавирусной инфекций, ветряной оспы, менингококковой инфекции и гепатита А.

В рамках Календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям проводится иммунизация еще против 16 инфекций, что позволяет обеспечивать санитарно-эпидемиологическое благополучие населения на конкретных территориях с учетом риск-ориентированного подхода.

Таким образом, в России Национальный календарь профилактических прививок и Календарь прививок по эпидемическим показаниям предусматривают профилактические прививки взрослому населению, в том числе работающему, против таких инфекций, как дифтерия, столбняк, гепатит В, краснуха, корь, грипп; по эпидемическим показаниям – против туляремии, чумы, бруцеллеза, сибирской язвы, бешенства, лептоспироза, клещевого вирусного энцефалита, лихорадки Ку, желтой лихорадки, холеры, брюшного тифа, гепатита А, шигеллез, менингококковой инфекции, пневмококковой инфекции, ветряной оспы.

В организации и проведении профилактических прививок работающему населению против инфекций, обозначенных в Национальном календаре профилактических прививок, активное участие принимает и корпоративная медицина, так как в условиях ограниченности экономических ресурсов основной задачей промышленной медицины является сохранение здоровья работающего населения [4–6].

Между тем вакцинопрофилактика в рамках Национального календаря профилактических прививок и Календаря прививок по эпидемическим показаниям не позволяет сегодня в полной мере обеспечить принцип доступности работающего населения ко всем вакцинам, зарегистрированным в РФ в установленном порядке, и риск-ориентированный подход, предусматривающий приоритетную иммунизацию групп риска на каждом промышленном предприятии.

Расширение перечня используемых вакцин за счет бюджетов субъектов РФ и иных источников крайне ограничено. При этом значительная часть средств регионального бюджета, предназначенных для приобретения препаратов для иммунопрофилактики, затрачивается на приобретение медицинских иммунобиологических препаратов для диагностических или лечебно-профилактических целей (постэкспозиционная профилактика при клещевом энцефалите, бешенстве и др.).

Таким образом, несмотря на неблагоприятную эпидемическую ситуацию, сложившуюся в современных условиях по таким инфекциям, как ветряная



оспа, коклюш, пневмококковая, менингококковая, папилломавирусная инфекции, и наличие на отдельных предприятиях лиц, относящихся к группам риска инфицирования вышеперечисленными

инфекциями, финансовые возможности регионального бюджета не позволяют в полной мере реализовать риск-ориентированный подход при проведении прививок.

**Таблица 1. Приоритетные нозологии и группы риска для включения в корпоративный Календарь профилактических прививок**  
**Table 1. Priority nosologies and risk groups for inclusion to the corporate vaccine schedule**

Нозология Nosologies	Группы риска Risk groups
<p><b>Пневмококковая инфекция</b> Pneumococcal infection</p>	<p>Лица старше 65 лет Persons over 65 years old Пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями Patients with cardiovascular disease Пациенты с хроническими заболеваниями легких Patients with chronic lung diseases Пациенты с сахарным диабетом Patients with diabetes mellitus Пациенты с иммунодефицитными состояниями, включая инфицированных ВИЧ и микобактериями туберкулеза Patients with immunodeficiency conditions, including those infected with HIV and Mycobacterium tuberculosis Лица, работающие в условиях производственных факторов риска (сварщики, литейщики, вахтовики, плавсостав и др.), сотрудники учреждений образования, здравоохранения, транспорта, лица с поведенческими факторами риска Persons working in conditions of industrial risk factors (welders, foundry workers, shift workers, ship crew, etc.), Призывники Recruit Медицинские работники Medical workers</p>
<p><b>Менингококковая инфекция</b> Meningococcal infection</p>	<p>Лица старше 60 лет Persons over 60 years old Лица из закрытых организованных коллективов, подростки, студенты, проживающие в общежитии Individuals from closed organized groups, adolescents, students living in a hostel Медицинские работники Medical workers Лица, выезжающие в эндемичные по менингококковой инфекции районы Persons traveling to areas endemic for meningococcal infection Лица, принимающие участие в массовых международных спортивных и культурных мероприятиях, волонтеры Persons taking part in massive international sports and cultural events, volunteers Лица с иммунодефицитными состояниями, включая ВИЧ-инфицированных Persons with immunodeficiency conditions, including HIV-infected Лица, перенесшие кохлеарную имплантацию, больные ликвореей Persons who have undergone cochlear implantation surgery, patients with liquorrhea</p>
<p><b>Коклюш</b> Whooping cough</p>	<p>Лица, первично привитые бесклеточными вакцинами Persons initially vaccinated with acellular vaccines Лица, проживающие в закрытых организациях Persons living in closed institutions Лица из многодетных семей Persons from large families Лица с иммунодефицитными состояниями, в т.ч. ВИЧ-инфицированные, с онкологическими заболеваниями Persons with immunodeficiency conditions, incl. HIV-infected, and with cancer Лица с хронической бронхо-легочной патологией, в т.ч. больные с бронхиальной астмой Persons with chronic broncho-pulmonary pathology, including patients with bronchial asthma Сотрудники медицинских, образовательных организаций, учреждений социального обеспечения Employees of medical, educational, social security institutions</p>
<p><b>ВПЧ-инфекция</b> HPV infection</p>	<p>Женщины и мужчины до 45 лет Women and men under 45</p>
<p>Ветряная оспа</p>	<p>Иммунокомпрометированные, включая ВИЧ-инфицированных Immunocompromised, including HIV-infected Лица с онкопатологией Persons with oncopathology Лица, принимающие кортикостероиды Corticosteroid users</p>

Для иммунизации населения с учетом эпидемиологической ситуации в регионе, групп и факторов риска инфицирования на отдельных предприятиях и новых возможностей иммунизации (регистрация новых иммунобиологических препаратов) в субъектах РФ в рамках регионального компонента приоритетного национального проекта в сфере здравоохранения разрабатываются и внедряются новые инструменты реализации вакцинопрофилактики – региональные и корпоративные календари профилактических прививок. Они представляют собой расширенный вариант Национального календаря профилактических прививок за счет включения дополнительных вакциноуправляемых инфекций, расширения контингентов, подлежащих иммунизации, или добавления прививок против эндемичных заболеваний. Региональные календари профилактических прививок разработаны и успешно реализуются в ряде регионов РФ: Москве, Московской области, Санкт-Петербурге, Челябинске, Тюмени, Свердловской области, Пермском крае.

Корпоративные календари профилактических прививок как новый формат организации прививочной работы на промышленных предприятиях и в организациях, направленный на иммунизацию работающего населения, требует отдельного обсуждения.

Корпоративные календари профилактических прививок предприятий (организаций) представляют в современных условиях технологию управления здоровьем работающих в рамках корпоративной медицины, в основе которой лежит объединение усилий государства и бизнеса в реализации основного мероприятия профилактической направленности – вакцинопрофилактики.

*Задачами корпоративных календарей прививок являются:*

- Совершенствование организационно-методического сопровождения вакцинопрофилактики работающего населения.
- Обеспечение иммунизации с учетом эпидемиологической ситуации в регионе и приоритетных для предприятия «групп риска» инфицирования и развития тяжелых форм инфекции.
- Совершенствование механизмов финансирования иммунизации работающего населения.
- Обеспечение доступности сотрудников предприятия (организации) ко всем вакцинам, зарегистрированным в установленном порядке в РФ.
- Расширение и увеличение охвата сотрудников предприятия (организации) профилактическими прививками.
- Обеспечение информированности работающего населения о прививках и формирование доверия к вакцинопрофилактике.
- Повышение социальной ответственности руководителя за состояние здоровья сотрудников.

Приоритетные нозологии и группы риска для включения в корпоративный Календарь профилактических прививок представлены в таблице [7–9].

Группы риска инфицирования и развития тяжелых осложненных форм инфекции определяются спецификой производственного или образовательного процесса в каждом конкретном случае. Так, например, в Календаре прививок Уральского государственного университета путей сообщения к группе лиц, подлежащих приоритетной иммунизации, отнесены преподаватели, обучающие студентов первых курсов, иностранных студентов; сотрудники, часто выезжающие в командировки, с хроническими заболеваниями лёгких, сердечно-сосудистой системы, в возрасте 50 лет и старше, проживающие в общежитиях, в семьях которых есть маленький ребенок; работающие на предприятиях общественного питания, медицинские работники студенческих поликлиник. Среди студентов – студенты первых курсов; лица, проживающие в общежитиях; иностранные студенты; студенты, в семьях которых есть маленький ребенок; студенты, участвующие в программах обмена с зарубежными вузами; волонтеры, участвующие в студенческих строительных отрядах; лица с хроническими заболеваниями.

Внедряются в рамках корпоративной медицины и инновационные методы иммунизации. Так, на ООО «Газпром трансгаз Екатеринбург» в рамках программы всеобщей и декретированной диспансеризации и иммунопрофилактики в 2019 г. проведена сочетанная иммунизация против дифтерии, столбняка, коклюша и гриппа 257 работников Невьянского филиала ООО «Газпром трансгаз Екатеринбург». В результате проведенной иммунизации получен первый опыт организации сочетанной вакцинации против коклюша, дифтерии, столбняка и гриппа, показан высокий уровень безопасности сочетанной иммунизации несмотря на имеющиеся отклонения в показателях здоровья у сотрудников [5].

Правовой основой для разработки и внедрения корпоративных календарей профилактических прививок, дополнительно к Стратегии развития иммунопрофилактики инфекционных болезней на период до 2035 года, Закону о вакцинопрофилактике инфекционных болезней и Национальному календарю профилактических прививок, могут быть постановление главного государственного санитарного врача субъекта РФ и соглашение о взаимодействии в области социально-трудовых отношений между губернатором региона, региональным Союзом организаций профсоюзов и Союзом промышленников и предпринимателей.

Следует заметить, что для качественной и эффективной реализации вакцинопрофилактики на региональном уровне необходима модернизация нормативно-правового поля. Необходимо расширение перечня нозологий и групп риска, подлежащих иммунизации, в Календаре профилактических прививок по эпидемиологическим показаниям (коклюш, менингококковая, пневмококковая инфекции, ВПЧ-инфекция); внесение изменений в Постановление

Правительства РФ № 825 от 1999 г. с целью расширения перечня работ, выполнение которых связано с высоким риском заболевания инфекционными и неинфекционными болезнями; разработка профессионального стандарта специалиста по промышленной медицине с включением раздела по организации вакцинопрофилактики на предприятиях (в организациях).

Эффективная реализация корпоративных календарей профилактических прививок возможна при соблюдении следующих условий:

- обеспечение информированности работающих на предприятии о пользе прививок и возможных поствакцинальных нежелательных явлениях;
- совершенствование коммуникационных стратегий обеспечения информированности;
- формирование приверженности вакцинопрофилактике у руководителей предприятий, организаций, профсоюзов, фондов обязательного и добровольного медицинского страхования, у медицинских работников;
- включение стандартов иммунизации взрослого работающего населения в образовательные программы медицинских вузов;
- разработка методических рекомендаций по вакцинации отдельных профессиональных групп риска;
- включение вопросов вакцинопрофилактики в Федеральные клинические рекомендации по отдельным инфекционным болезням и в Национальный стандарт «Система управления охраной здоровья работников».

В качестве источников финансирования корпоративных календарей профилактических прививок могут выступать как средства федерального бюджета и бюджета региона, так и средства от приносящей доход деятельности предприятий и государственных организаций здравоохранения, образования, страховые фонды, благотворительные фонды (меценатство), личные средства граждан и иные источники, не запрещенные законодательством. Корпоративные календари прививок уже успешно реализуются на промышленных предприятиях и в высших учебных заведениях Челябинской, Свердловской областей, Пермского края [6–10].

Вакцинацию взрослых, работающих в условиях, увеличивающих риск возникновения

инфекционных заболеваний, в рамках корпоративных календарей профилактических прививок, можно рассматривать как меру по сокращению рисков для жизни и здоровья трудящихся, как фактор создания безопасных условий труда и повышения производительности (продуктивности) труда. Иммунизация работающего населения в рамках корпоративной медицины экономически выгодна предприятию. Она снижает заболеваемость, а предотвращенные случаи заболевания существенно снижают как медицинские (затраты на лечение и реабилитацию), так и немедицинские расходы предприятия (производственные потери, противозидемические мероприятия и пр.). Положительный эффект от вакцинации для предприятия (организации) – сокращение расходов на сверхурочные работы, на обучение новых сотрудников, сохранение квалифицированной рабочей силы и стабильного коллектива. Как следствие – больше возможностей сохранить высокую трудоспособность и обеспечить высокую производительность труда, снизить потери, связанные с инвалидностью [11–15].

Благодаря новым вакцинам и новым региональным инструментам реализации вакцинопрофилактики появляется возможность предупреждать все большее количество инфекций и их соматических осложнений. Так, иммунизация взрослого работающего населения против гриппа предупреждает развитие инфаркта миокарда [16–18], против папилломавирусной инфекции – рак шейки матки и другие злокачественные новообразования половых органов, гортани и др. [19], против гепатита В – гепатокарциномы [20]. Снижение эффективности производства, экономические убытки, потеря дней по нетрудоспособности в связи с инфекционными заболеваниями приносят в десятки раз больше ущерба, чем затраты на иммунизацию сотрудников предприятия (организации).

Таким образом, корпоративные календари профилактических прививок следует рассматривать как один из механизмов обеспечения работающего населения иммунобиологическими препаратами в переходный период (до включения актуальных инфекций в Национальный календарь профилактических прививок) и как модель Календаря прививок для взрослого населения, проект которого сегодня активно и широко обсуждается [16].

## Литература

1. 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/>
2. Письмо Минздрава России и Департамента госсанэпиднадзора от 13.03.1998 г. № 1100/403-98-114 «О вакцинации против менингита и дифтерии лиц, выезжающих в Саудовскую Аравию» Хадж Миссия России. *Медицина*. Доступно на: <https://www.lawmix.ru/med/14703>.
3. Письмо Федеральной службы Роспотребнадзора от 18.02.2019 г. №01/2218-2019-27 «О профилактике желтой лихорадки» (информационное письмо выпускается ежегодно). Доступно на: <https://www.rosпотребнадzor.ru/upload/iblock/02d/o-profilaktike-zheltoy-likhoradki-ot-18.02.2019.pdf>.
4. Полунина Н.В., Пивоваров Ю.П., Милушкина О.Ю. Профилактическая медицина — основа сохранения здоровья населения. *Вестник ПГМУ*. 2018;(5):5–13. doi: 10.24075/vrgmi.2018.058.
5. Рослая Н.А., Луговская Н.А., Холопов И.О. Опыт сочетанной вакцинации против коклюша, дифтерии, столбняка и гриппа у работников с профессиональным риском заболеваний органов дыхания. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2020;19(2):102–109. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-2-102-109>.
6. Бухтиярова И.В., Брико Н.И. Вакцинопрофилактика работающего населения: Руководство для врачей. Издательство: МИА; 2019.

7. Чучалин А.Г., Брико Н.И., Авдеев С.Н. и др. Федеральные клинические рекомендации по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции у взрослых. Пульмонология. 2019;29(1): 19–34. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-1-19-34.
8. СП 3.1.3542-18 «Профилактика менингококковой инфекции». Доступно на: <http://docs.cntd.ru/document/552061091>
9. Согласованное мнение экспертов VIII Образовательного международного Консенсуса по респираторной медицине в педиатрии по вопросам организации вакцинации против коклюша. Доступно на: [http://pulmodeti.ru/wp-content/uploads/VIII\\_kok.pdf](http://pulmodeti.ru/wp-content/uploads/VIII_kok.pdf).
10. Ковтун О.П., Романенко В.В., Казакевич Н.В., Саввина Н.В. Региональная программа вакцинопрофилактики: пути создания, достижения и перспективы. Педиатрическая фармакология. 2010;7(4):19–24.
11. Филиппов О. В., Большакова Л. Н., Елагина Т. Н. и др. Региональный календарь профилактических прививок в городе Москве: история, развитие, перспективы. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2020; 19 (4):63–75. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-4-63-75>.
12. Drummond M., Chevat C., Lothgren M. Do we fully understand the economic value of vaccines? *Vaccine*.2007;25:5945–5957.
13. Deogaonkar R, Hutubessy, R. C. W., van der Putten, I., et al. Systematic review of studies evaluating the broader economic impact of vaccination in low and middle income countries. *BMC Public Health*. 2012;12:878.
14. Bloom D.E., Canning D., Weston M. The Value of Vaccination. *World Economics*. 2005; 6(3):15–39.
15. OECD. Health at a glance 2011: OECD Indicators. Доступно на: <http://www.oecd.org/els/health-systems/49105858.pdf>.
16. Брико Н. И., Фельдблюм И. В., Алыева М.Х. и др. Проект национального календаря профилактических прививок взрослого населения в России. Профилактическая медицина.2018;21(5):28–34. <https://doi.org/10.17116/profmed20182105128>.
17. Фельдблюм И. В., Наумов О. Ю., Девятков М. Ю. и др. Вакцинация против группы как инструмент управления риском смертности от болезней системы кровообращения. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2011;1(56):64–67.
18. Покровский В. И., Семенов Б. Ф. Концепция отложенной смерти при гриппе и тактика вакцинопрофилактики инфарктов, инсультов и летальных исходов при этой инфекции. Русский медицинский журнал.2003; 11 (22):1266–1268.
19. Костинова А. М., Рыжов А. А. Обоснование включения вакцинации против заболеваний, вызванных вирусом папилломы человека, в Национальный календарь профилактических прививок. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2018;7(2):59–64. doi: 10.24411/2305-3496-2018-12006.
20. Полянина А. В., Быстрова Т. Н. Молекулярно-эпидемиологическая характеристика вируса гепатита В в условиях массовой вакцинопрофилактики (аналитический обзор). Журнал Медиаль.2019;2(24):10–39. DOI: <http://dx.doi.org/10.21145/2225-0026-2019-2-10-39>.

## References

1. Briko NI, Popovich LD, Mindlina AY, et al. Comparative assessment of the prevented socio-economic damage with different approaches to the prevention of vaccine-preventable infections within the framework of the National immunizations schedule. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2020;19(1):4–13 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-1-4-13>.
2. Letter of the Ministry of Health of Russia and the Department of State Sanitary and Epidemiological Supervision of 13.03.1998, No. 1100/403-98-114 «On vaccination against meningitis and diphtheria of people traveling to Saudi Arabia». Hajj Mission of Russia. *Medicine*. (In Russ.). Available at: <https://www.lawmix.ru/med/14703>.
3. Letter of the Federal consumer protection Agency of Rospotrebnadzor dated February 18, 2019 No. 01 / 2218-2019-27 «On the prevention of yellow fever» (information letter is issued annually). Available at: <https://www.rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/02d/o-profilaktike-zheltoy-likhoradki-ot-18.02.2019.pdf> (In Russ.).
4. Polunina N.V., Pivovarov Yu.P., Milushkina O.Yu. Preventive medicine is the basis for maintaining public health. *Bulletin of the Russian State Medical University*. 2018;(5):5–13 (In Russ.). doi: 10.24075/vrgmu.2018.058.
5. Roslaya NA, Lugovskaya NA, Kholopov IO. Experience of combined vaccinal prevention against whooping cough, diphtheria, tetanus and influenza in workers with occupational risk of respiratory diseases. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2020;19(2):102–109 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-2-102-109>.
6. Bukhtiyarova I.V., Briko N.I. Vaccine prevention of the working population: A guide for physicians. Publisher: MIA; 2019 (In Russ.).
7. Chuchalin A.G., Briko N.I., Avdeev S.N., et al. Federal clinical guidelines for vaccine prevention of pneumococcal infection in adults. *Pulmonology*. 2019;29(1):19–34 (In Russ.). DOI: 10.18093 / 0869-0189-2019-29-1-19-34
8. СП 3.1.3542-18 «Prevention of meningococcal infection». Available at: <http://docs.cntd.ru/document/552061091> (In Russ.).
9. The agreed opinion of experts of the VIII Educational International Consensus on respiratory medicine in pediatrics on the organization of vaccination against whooping cough. Available at: [http://pulmodeti.ru/wp-content/uploads/VIII\\_kok.pdf](http://pulmodeti.ru/wp-content/uploads/VIII_kok.pdf) (In Russ.).
10. Kovtun O.P., Romanenko V.V., Kazakevich N.V., Savvina N.V. Regional vaccine prevention program: ways of creation, Achievements and Prospects. *Pediatric Pharmacology*. 2010;7(4):19–24 (In Russ.).
11. Filippov OV, Bolshakova LN, Elagina TN, et al. Regional Schedule of Vaccination in Moscow: History, Development, Prospects. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2020; 19 (4):63–75 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-4-63-75>.
12. Drummond M., Chevat C., Lothgren M. Do we fully understand the economic value of vaccines? *Vaccine*. 2007;25:5945–5957.
13. Deogaonkar R., Hutubessy, R. C. W., van der Putten, I., et al. Systematic review of studies evaluating the broader economic impact of vaccination in low and middle income countries. *BMC Public Health*. 2012; 12: 878.
14. Bloom D. E., Canning D., Weston M. The Value of Vaccination. *World Economics*. 2005;6 (3):15–39.
15. OECD. Health at a glance 2011: OECD Indicators. Available at: <http://www.oecd.org/els/health-systems/49105858.pdf>.
16. Briko N.I., Feldblum I.V., Alyeva M. Kh., et al. Draft national vaccine schedule for the adult population in Russia. *Preventive Medicine*. 2018;21(5):28–34 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/profmed20182105128>.
17. Feldblum IV, Naumov OYu, Devyatkov MYu, et al. Influenza vaccination as a tool for managing the risk of mortality from diseases of the circulatory system. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2011;1(56):64–67 (In Russ.).
18. Pokrovsky V.I., Semenov B.F. The concept of delayed death in influenza and the tactics of vaccinal prevention of heart attacks, strokes and deaths in this infection. *Russian Medical Journal*. 2003;11(22):1266–1268 (In Russ.).
19. Kostinova A.M., Ryzhov A.A. Rationale for the inclusion of vaccination against diseases caused by the human papillomavirus in the National vaccine schedule. *Infectious Diseases: News, Opinions, Education* 2018;7(2):59–64 (In Russ.). doi: 10.24411/2305-3496-2018-12006.
20. Polyagina A. V., Bystrorov T. N. Molecular and epidemiological characteristics of the hepatitis b virus in the context of mass vaccination (analytical review). *Journalde-tail*.2019;2(24):10–39 (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.21145/2225-0026-2019-2-10-39>.

## Об авторе

- **Ирина Викторовна Фельдблюм** – д. м. н., профессор, заведующая кафедрой эпидемиологии и гигиены Пермского государственного медицинского университета имени академика Е. А. Вагнера, 614068, г. Пермь, ул. Дзержинского, 1 «Б». +7 (912) 885-32-36, irinablum@mail.ru. ORCID 0000-0003-4398-5703.

Поступила: 03.11.2020. Принята к печати: 03.12.2020.

Контент доступен под лицензией ССВУ 4.0.

## About the Author

- **Irina V.Fel'dblum** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Epidemiology and Hygiene of Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner, Dzerzhinskystreet 1 «B», Perm, 614068, Russia. +7 (912) 885-32-36, irinablum@mail.ru. ORCID 0000-0003-4398-5703.

Received: 03.11.2020. Accepted: 03.12.2020.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.



<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-6-69-73>

## Эпидемиологическое значение бессимптомных носителей COVID-19

Е. А. Базыкина\*, О. Е. Троценко

ФБУН Хабаровский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора

### Резюме

**Актуальность.** Пандемия новой коронавирусной инфекции является серьезным испытанием для мировой системы здравоохранения, а контроль за развитием эпидемического процесса одна из главных задач в борьбе с COVID-19. **Цель.** По данным зарубежной литературы оценить роль бессимптомных носителей COVID-19 в эпидемическом процессе новой коронавирусной инфекции. **Выводы.** Показано менее стойкое формирование иммунного ответа у лиц с бессимптомной формой заболевания по сравнению клиническими формами инфекции COVID-19. Для выяснения аспектов патогенетического процесса и установления реальной стойкости иммунного ответа помимо исследования гуморального иммунного ответа целесообразно изучение клеточного звена иммунитета, в особенности клеток памяти у лиц, перенесших COVID-19. С целью подбора наиболее оптимальных противоэпидемических мер для сдерживания дальнейшего распространения заболевания, в том числе бессимптомного носительства необходимо установление индекса репродукции и определение минимальной инфицирующей дозы SARS-CoV-2.

**Ключевые слова:** SARS-CoV-2, бессимптомное носительство, эпидемиология, пандемия

Конфликт интересов не заявлен.

**Для цитирования:** Базыкина Е. А., Троценко О. Е. Эпидемиологическое значение бессимптомных носителей COVID-19. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2020;19(6):69–73. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-6-69-73>.

### Epidemiological Significance of Asymptomatic Carriers of COVID-19

EA Bazykina\*\*, OE Trotsenko

Khabarovsk research institute of epidemiology and microbiology of the Federal service for surveillance on consumers rights protection and human wellbeing

### Abstract

**Relevance.** Pandemic of the new coronavirus infection has become a challenging issue for world healthcare system. Control of the epidemic process is one of the main priorities in combat against new coronavirus disease. **Aim.** The research highlights the issue of asymptomatic carriers of the new coronavirus disease. **Conclusions.** It was revealed that patients with asymptomatic form of COVID-19 have a less lasting immunity response compared with those that have had clinically active forms of the infection. In order to determine pathogenetic process and fully understand formation of the immune response, it is necessary to study both humoral and cellular immune responses in patients diagnosed with COVID-19. In order to select most optimal anti-epidemic measures to contain the further spread of the disease, including asymptomatic carriage, it is necessary to establish SARS-CoV-2 reproduction index and determine minimal infective dose of SARS-CoV-2.

**Keywords:** SARS-CoV-2, asymptomatic carriers, epidemiology, pandemic

No conflict of interest to declare.

**For citation:** EA Bazykina, OE Trotsenko. Epidemiological Significance of Asymptomatic Carriers of COVID-19. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2020;19(6):69–73 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-6-69-73>.

Клинические формы COVID-19 можно разделить на четыре основных типа: легкая, среднетяжелая, тяжелая и очень тяжелая/критическая. Однако инapparантное течение новой коронавирусной инфекции все чаще становится актуальным предметом дискуссии в медицинском

сообществе, так как имеются данные, свидетельствующие о возможности значительного вклада таких пациентов в эпидемический процесс COVID-19.

Инаппарантное течение инфекционного процесса является универсальным для многих заболеваний. Показано, что на одного пациента

\* Для переписки: Базыкина Елена Анатольевна, младший научный сотрудник Хабаровского НИИ эпидемиологии и микробиологии. +7 (4212) 46-18-55, [alyonaf@yandex.ru](mailto:alyonaf@yandex.ru). © Базыкина Е. А. и др.

\*\* For correspondence: Bazykina Elena A., junior research of Khabarovsk research institute of epidemiology and microbiology. +7 (4212) 46-18-55, [alyonaf@yandex.ru](mailto:alyonaf@yandex.ru). ©Bazykina EA et al.



с риновирусной инфекцией с активным проявлением клинических симптомов приходится четыре носителя, выделяющих риновирус. Доля бессимптомного течения гриппа может варьировать от 5,2 до 35,5%, MERS-CoV – 9,8%, SARS-CoV – 13% [1–3].

В зарубежной литературе описано два варианта бессимптомного течения новой коронавирусной инфекции. Первый – это «носительство» вируса, когда на протяжении всего периода заболевания (от начала выделения вируса до получения двух отрицательных результатов ПЦР-анализа респираторных мазков на наличие РНК SARS-CoV-2) у инфицированного человека не зафиксировано клинической симптоматики, типичной для инфекции, и отсутствуют рентгенологические изменения легочной ткани. Второй вариант – это пресимптоматические «носители» с наличием РНК SARS-CoV-2 в респираторных мазках, у которых с течением времени развивается клиника заболевания. Другими словами, это пациенты в инкубационном периоде заболевания [4–6]. Зачастую у таких пациентов в инкубационном периоде новой коронавирусной инфекции при отсутствии клинических симптомов выявляют минимальные рентгенологические изменения на компьютерной и протонно-эмиссионной томографии, что является важным отличием от истинно бессимптомного течения заболевания, в связи с чем лучевые методы диагностики можно считать эффективным дополнительным инструментом для подтверждения заболевания. В отдельных случаях выявленные рентгенологические изменения могут стать основанием для проведения ПЦР на наличие РНК SARS-CoV-2 [7–10].

Следует отметить, что «носителей» COVID-19 выявлять сложно, так как такие пациенты, как правило, не обращаются за медицинской помощью и выявляются лишь при случайных обследованиях. В связи с этим данная категория инфицированных лиц представляет эпидемиологическую опасность и усложняет эпидемиологический надзор за инфекцией. Их активное выявление, в том числе при изучении распространенности указанной клинической формы заболевания среди населения, а также своевременная изоляция и лечение «носителей», по мнению специалистов, могут стать ключевыми мерами, ведущими к сдерживанию распространения новой коронавирусной инфекции [3,4,11–13].

### **Значимость иннаппарантной формы COVID-19 в эпидемическом процессе инфекции**

Многими специалистами поднимается вопрос вклада «носителей» SARS-CoV-2 в эпидемический процесс новой коронавирусной инфекции. Существующие научные данные показывают, что лица с иннаппарантным течением COVID-19 могут являться источником инфекции. Исследование, посвященное изучению обсеменения окружающей среды вирусными частицами пациентами с различными формами новой коронавирусной инфекции, доказало присутствие вируса на объектах,

с которыми контактировал в том числе и «носитель» SARS-CoV-2. В целом наиболее высокая обсемененность была выявлена на перилах койки, подушках, простынях, вентиляционных отверстиях/решетках и выключателях палат, где находились пациенты с COVID-19. В воздухе палат возбудитель не детектировался. Полученные результаты указывают на высокий риск инфицирования SARS-CoV-2 при тесных контактах, в том числе контактно-бытовым путем, включая заражение от лиц с бессимптомным течением заболевания [14].

Высказанное предположение нашло подтверждение в научных работах, описывающих возникновение очагов в семьях или другом коллективе с близкими контактами, у источников инфекции в которых имело место иннаппарантное либо пресимптоматическое течение COVID-19 [15–18].

Ряд авторов указывают на меньший риск возникновения заболевания в случае контакта с пациентом с иннаппарантным течением инфекции по сравнению с больными с выраженной клинической симптоматикой. Так, согласно исследованию, проведенному в Китае, ни у одного из 455 контактных лиц (включая имевших случайные, семейные контакты и с персоналом больниц) с пациентами с бессимптомной формой COVID-19 не развилось заболевание, а ПЦР не выявил у них РНК SARS-CoV-2 [19]. Другое исследование, на примере уже опубликованной работы, где изначально авторы утверждали, что ими не было получено статистически значимых отличий между риском инфицирования от больных с клиническими проявлениями инфекции и асимптоматическим течением заболевания, показало большую значимость пациентов с наличием респираторных симптомов в отличие от бессимптомного течения заболевания. Так, рассчитанный коэффициент риска инфицирования в первом случае был в 1,5 раза выше, чем во втором. Также существуют сведения о том, что при заражении от пациентов с иннаппарантной формой заболевания чаще развивается либо бессимптомная форма инфекции, либо легкое течение, однако данный факт нуждается в последующем широкомасштабном изучении [20,21,16].

Важным представляется и изучение длительности выделения возбудителя SARS-CoV-2 у пациентов с бессимптомным течением инфекции, которая, по данным литературы, значительно варьирует – от 19 до 28 дней. У пациентов с легким течением она в среднем составляла 31 день. Следует отметить, что ни в одной из изученных нами публикаций не предоставлено сведений об уровнях вирусной нагрузки среди обследованных пациентов, однако имеются предположения, что данный показатель является одним из важных факторов, влияющих на риск инфицирования контактных лиц [22,23].

Таким образом, существующие на современном этапе развития пандемии знания о вкладе носителей в эпидемический процесс новой коронавирусной инфекции недостаточны. Существует

необходимость проведения углубленных исследований с изучением вирусной нагрузки у пациентов с различным течением инфекционного процесса, с увеличением выборок при проведении анализа, основанного на данных эпидемиологических исследований случаев COVID-19 для детального понимания вклада каждой из форм заболевания в эпидемический процесс инфекции.

### Распространенность иннапаратных/ пресимптоматических форм COVID-19 в мире

В Китайской Народной Республике (КНР) доля «носителей» вируса составляла от 1,5 до 2,8% в соответствии с проведенным ретроспективным анализом медицинских карт граждан, переболевших COVID-19. Безусловно, полученные в ходе анализа показатели доли пациентов с иннапаратным течением заболевания оказались крайне низкими и не могут отражать реальную картину распространенности бессимптомных форм COVID-19, в связи с чем авторы опубликованных работ заявляют, что изучение популяционного иммунитета к возбудителю новой коронавирусной инфекции позволит получить более точные результаты [24,25].

Исследования, проведенные в других странах, показывают значительно более высокий удельный вес бессимптомного течения COVID-19. Например, в Южной Корее асимптоматическое течение заболевания, установленное на основе результатов ПЦР, выявлено у 41 из 213 обследованных (19,2%) [26]. В Испании в ходе более крупного серологического обследования населения показано, что доля лиц с иннапаратным течением заболевания (определенная среди всех серопозитивных волонтеров) составляла в зависимости от региона от 15,3% до 19,3% [27]. Обследование доноров крови, проведенное во Франции в марте–апреле 2020 г., позволило выявить, что распространенность антител к SARS-CoV-2 была на уровне 2,7%, при этом, учитывая критерии отбора доноров (отсутствие острого инфекционного процесса), можно считать, что полученные данные отражали на тот период распространенность асимптоматического или пресимптоматического течения инфекции среди практически здорового населения [28].

Информативными могут оказаться данные скрининга отдельных коллективов, например, медицинского персонала, проводимого с целью своевременной изоляции и лечения заразившихся медицинских работников, что позволит снизить риск внутрибольничного инфицирования новой коронавирусной инфекцией. Распространенность «носителей» SARS-CoV-2 среди медицинских работников крупного госпиталя в Великобритании составила 1,6% (из 1032 обследованных у 17 человек с отсутствием каких-либо симптомов инфекции обнаруживалась РНК вируса в респираторных мазках) [29]. В немецких госпиталях распространенность антител к SARS-CoV-2 в группе медицинского персонала варьировала в зависимости

от степени риска заражения: в группе умеренного риска серопревалентность оказалась выше по сравнению с группой высокого риска – 5,4% и 1,2% соответственно [30,31]. Среди медицинских работников испанских госпиталей выявляемость антител к SARS-CoV-2 составила 9,8% – выше, чем в Германии и Великобритании, что объясняется более ранним вовлечением в эпидемический процесс и более тяжелым течением новой коронавирусной инфекции у населения Испании. Примечательным оказался и тот факт, что у 40% «иммунного» медицинского персонала диагноз новой коронавирусной инфекции установить не удалось [32]. В Италии были получены аналогичные результаты исследования среди медицинских работников крупного онкологического центра. Так, асимптоматическое или пресимптоматическое течение инфекции, установленное на основе серологического тестирования, выявлено у 9,4% медработников, причем у 31,8% из них были выявлены детектируемые уровни РНК SARS-CoV-2 в респираторных мазках, что свидетельствовало об активном инфекционном процессе [33].

Не менее важным представляется изучение эпидемического процесса новой коронавирусной инфекции в специализированных закрытых медицинских учреждениях. Так, в связи со вспышкой в специализированном реабилитационном медицинском центре (Иллинойс, США) всем пациентам была проведена диагностика с применением ПЦР, которая показала, что в 39% позитивных случаев инфекция протекала бессимптомно, у 3% симптомы появились уже после лабораторного освидетельствования [34]. Первоначальные результаты исследования вспышки COVID-19 в реабилитационном центре в штате Вашингтон (США) показали, что удельный вес бессимптомной формы инфекции составил 56,25% (27 человек из 48 с положительным результатом ПЦР). В дальнейшем оказалось, что у 24 из 27 таких пациентов развилась симптоматика, и только три человека остались истинными «носителями» [35]. При этом в указанных реабилитационных центрах при вспышках регистрировались высокие показатели летальности. Таким образом, в литературе показана существенная роль «носителей» COVID-19 в распространении инфекции в закрытых коллективах, в связи с чем регулярное проведение ПЦР является одним из наиболее эффективных противоэпидемических мероприятий для снижения риска заражения и даже предупреждения летальности от новой коронавирусной инфекции в закрытых учреждениях стационарного типа.

Показана необходимость обязательного обследования пациентов и при плановой либо экстренной госпитализации в неинфекционные отделения. Метаанализ результатов исследований о влиянии бессимптомного течения новой коронавирусной инфекции на исход операций в хирургических отделениях показал, что в 51 случае

из 61 бессимптомное носительство COVID-19 подтверждалось в послеоперационном периоде. Летальность у данных пациентов оказалась высокой и составила 27,5%, причем большая часть смертей была связана с серьезными легочными осложнениями. Высокий уровень летальности вследствие легочных осложнений среди бессимптомных носителей нового коронавируса – пациентов с хирургическими вмешательствами может быть связан со значительной дисрегуляцией цитокинового баланса, обусловленной как реакцией на операцию, так и усугубляющим влиянием SARS-CoV-2. Совместное действие этих двух факторов у таких пациентов способствует потенциальному переходу бессимптомного течения COVID-19 в пневмонию [36].

### Иммунный ответ после перенесенной иннаппарантной формы COVID-19

Изучение протективного иммунного ответа на инфицирование SARS-CoV-2 на современном этапе считается краеугольным камнем, который позволит эффективно контролировать эпидемический процесс новой коронавирусной инфекции. Важным является изучение длительности сохранения антител в сыворотке крови, а также выявление именно нейтрализующей фракции, связывающей вирус в организме человека. К нейтрализующим антителам относят антитела к белкам вируса S1 (шиповидный белок-1), RBD (рецептор-связывающий домен) и S2 (шиповидный белок-2) [37].

Проведенные к настоящему времени исследования показали, что у лиц с иннаппарантным течением COVID-19, в сравнении с пациентами с наличием клинических проявлений заболевания, уровень общих антител класса G оказался статистически значимо ниже во время острой фазы инфекционного процесса, т.е. на 3–4-й неделе с момента установления диагноза. При этом общие IgG к SARS-CoV-2 в этот период отсутствовали у 18,9% обследованных «носителей» вируса и у 16,2% лиц с наличием клинической картины. Динамика концентрации общих антител IgG среди обследованных с бессимптомным течением инфекции, начиная с острой фазы инфекционного процесса вплоть до стадии ранней реконвалесценции (8-я неделя от момента установления диагноза и/или лабораторного подтверждения методом ПЦР), оказалась следующей – у 5,4% (2/37) обследованных уровень антител оставался стабильным, у 43,2% (16/37) – снизился, а у 51,4% (19/37) – уменьшился вплоть до неопределяемого уровня. Аналогичные значения для выздоровевших лиц, имевших развернутую симптоматику, составили соответственно 2,7% (1/37); 70,3% (26/37); 27,0% (10/37). Показатель стойкости сохранения нейтрализующей фракции антител класса gG среди пациентов с клиническими проявлениями COVID-19 оказался практически в два раза выше,

чем у лиц с бессимптомным течением COVID-19, и составил соответственно 38,8% и 18,9% [38–40].

Процитированные данные свидетельствуют о менее выраженном иммунном ответе в группе «носителей» по сравнению с больными, у которых наблюдалась клиническая картина инфекции. Ряд зарубежных авторов предполагают, что данное явление у лиц с бессимптомным течением инфекции более всего связано с эффективным противостоянием вирусу неспецифического иммунитета посредством синтеза интерферона бета, достаточного для борьбы с вирусом [41]. В качестве одного из механизмов меньшей выраженности специфического иммунного ответа в литературе рассматривается недостаточная активация системы комплемента вследствие определенных особенностей либо дефектов анафилоксина C3 – главного компонента системы комплемента. Исследование, проведенное на генномодифицированных мышах, дефицитных по C3-анафилоксину, показало значительно меньший уровень провоспалительных цитокинов (например, интерлейкина-6, интерлейкина-1a, фактора некроза опухоли-альфа), хемокинов в сыворотке крови, а также пониженное количество нейтрофилов и моноцитов в ткани легких [42]. Указанные факторы в совокупности могут обуславливать вовлечение в меньшей степени и специфического звена иммунной системы, однако данное предположение нуждается в изучении.

В связи с этим для полноценного понимания формирования иммунного ответа на новый возбудитель и стандартизации иммунологических методов диагностики авторы считают необходимым проведение комплексного изучения как гуморального, так и клеточного звена иммунитета с оценкой роли CD4- и CD8-лимфоцитов, а также клеток иммунной памяти [43].

### Заключение

Результаты анализа зарубежных публикаций свидетельствуют об активном вовлечении асимптоматических форм новой коронавирусной инфекции в эпидемический процесс. Показано, что формирование иммунного ответа у лиц с бессимптомной формой заболевания оказалось слабее, а его стойкость значительно ниже. Помимо исследования гуморального иммунного ответа необходимо дополнительное изучение вовлеченности клеточного иммунитета, в особенности клеток иммунной памяти, для выяснения аспектов патогенетического процесса и установления реальной стойкости иммунного ответа.

Целесообразно также проведение крупномасштабных исследований, направленных на изучение индекса репродукции и определение минимальной инфицирующей дозы SARS-CoV-2, что будет способствовать подбору наиболее оптимальных противоэпидемических мер для сдерживания дальнейшего распространения заболевания, в том числе от бессимптомных «носителей».

## Литература/References

1. Al-Tawfiq JA. Asymptomatic coronavirus infection: MERS-CoV and SARS-CoV-2 (COVID-19). *Travel Med Infect Dis.* 2020;35:101608. doi:10.1016/j.tmaid.2020.101608.
2. Lai CC, Liu YH, Wang CY, et al. Asymptomatic carrier state, acute respiratory disease, and pneumonia due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Facts and myths. *J Microbiol Immunol Infect.* 2020;53(3):404–412. doi:10.1016/j.jmii.2020.02.012.
3. Gao Z, Xu Y, Sun C, et al. A Systematic Review of Asymptomatic Infections with COVID-19. *J Microbiol Immunol Infect.* 2020;10.1016/j.jmii.2020.05.001. doi:10.1016/j.jmii.2020.05.001
4. Wu ZY. Contribution of asymptomatic and pre-symptomatic cases of COVID-19 in spreading virus and targeted control strategies. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* 2020;41(6):801–805. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.cn112338-20200406-00517. PMID: 32274917.
5. Wu Z, McGoogan JM. Asymptomatic and Pre-Symptomatic COVID-19 in China. *Infect Dis Poverty.* 2020;9(1):72. doi:10.1186/s40249-020-00679-2.
6. Huff HV, Singh A. Asymptomatic transmission during the COVID-19 pandemic and implications for public health strategies. *Clin Infect Dis.* 2020;ciaa654. doi:10.1093/cid/ciaa654.
7. Lin C, Ding Y, Xie B, et al. Asymptomatic novel coronavirus pneumonia patient outside Wuhan: The value of CT images in the course of the disease. *Clin Imaging.* 2020;63:7–9. doi:10.1016/j.clinimag.2020.02.008.
8. Castanheira J, Mascarenhas Gaivão A, Mairos Teixeira S, et al. Asymptomatic COVID-19 positive patient suspected on FDG-PET/CT. *Nucl Med Commun.* 2020;41(6):598–599. doi:10.1097/MNM.0000000000001221.
9. Albano D, Bertagna F, Bertoli M, et al. Incidental Findings Suggestive of COVID-19 in Asymptomatic Patients Undergoing Nuclear Medicine Procedures in a High-Prevalence Region. *J Nucl Med.* 2020;61(5):632–636. doi:10.2967/jnumed.120.246256.
10. Meng H, Xiong R, He R, et al. CT imaging and clinical course of asymptomatic cases with COVID-19 pneumonia at admission in Wuhan, China. *J Infect.* 2020;81(1):e33–e39. doi:10.1016/j.jinf.2020.04.004.
11. Yu X, Yang R. COVID-19 transmission through asymptomatic carriers is a challenge to containment. *Influenza Other Respir Viruses.* 2020;14(4):474–475. doi:10.1111/irv.12743.
12. Oran DP, Topol EJ. Prevalence of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection: A Narrative. *Ann Intern Med.* 2020;M20–3012. doi:10.7326/M20-3012.
13. Hosoki K, Chakraborty A, Sur S. Molecular mechanisms and epidemiology of COVID-19 from an allergist's perspective. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;S0091-6749(20)30799–5. doi:10.1016/j.jaci.2020.05.033.
14. Wei L, Lin J, Duan X, et al. Asymptomatic COVID-19 Patients Can Contaminate Their Surroundings: an Environment Sampling Study. *mSphere.* 2020;5(3):e00442–20. doi:10.1128/mSphere.00442-20.
15. Bai Y, Yao L, Wei T, et al. Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of COVID-19. *JAMA.* 2020;323(14):1406–1407. doi:10.1001/jama.2020.2565;
16. Huang L, Zhang X, Zhang X, et al. Rapid asymptomatic transmission of COVID-19 during the incubation period demonstrating strong infectivity in a cluster of youngsters aged 16–23 years outside Wuhan and characteristics of young patients with COVID-19: A prospective contact-tracing study. *J Infect.* 2020;80(6):e1–e13. doi:10.1016/j.jinf.2020.03.006.
17. Ye F, Xu S, Rong Z, et al. Delivery of infection from asymptomatic carriers of COVID-19 in a familial cluster. *Int J Infect Dis.* 2020;94:133–138. doi:10.1016/j.ijid.2020.03.042.
18. Pan X, Chen D, Xia Y, et al. Asymptomatic cases in a family cluster with SARS-CoV-2 infection. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(4):410–411. doi:10.1016/S1473-3099(20)30114-6
19. Gao M, Yang L, Chen X, et al. A study on infectivity of asymptomatic SARS-CoV-2 carriers. *Respir Med.* 2020;169:106026. doi:10.1016/j.rmed.2020.106026
20. He D, Zhao S, Lin Q, et al. The relative transmissibility of asymptomatic COVID-19 infections among close contacts. *Int J Infect Dis.* 2020;94:145–147. doi:10.1016/j.ijid.2020.04.034.
21. Chen Y, Wang A, Yi B, et al. The epidemiological characteristics of infection in close contacts of COVID-19 in Ningbo city. *Chin J Epidemiol.* 2020;41.
22. Miyamae Y, Hayashi T, Yonezawa H, et al. Duration of viral shedding in asymptomatic or mild cases of novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) from a cruise ship: A single-hospital experience in Tokyo, Japan. *Int J Infect Dis.* 2020;97:293–295. doi:10.1016/j.ijid.2020.06.020.
23. Li W, Su YY, Zhi SS, et al. Viral shedding dynamics in asymptomatic and mildly symptomatic patients infected with SARS-CoV-2. *Clin Microbiol Infect.* 2020;S1198–743X(20)30410-9. doi:10.1016/j.cmi.2020.07.008.
24. Wu Z, McGoogan JM. Asymptomatic and Pre-Symptomatic COVID-19 in China. *Infect Dis Poverty.* 2020;9(1):72. doi:10.1186/s40249-020-00679-2.
25. National Health Commission of the People's Republic of China. Update on COVID-19 in China as of 24th hour on April 7, 2020. Beijing, China: National Health Commission; 2020.
26. Kim GU, Kim MJ, Ra SH, et al. Clinical characteristics of asymptomatic and symptomatic patients with mild COVID-19. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26(7):948.e1–948.e3. doi:10.1016/j.cmi.2020.04.040.
27. Pollán M, Pérez-Gómez B, Pastor-Barriuso R, et al. Prevalence of SARS-CoV-2 in Spain (ENE-COVID): a nationwide, population-based seroepidemiological study. *Lancet.* 2020;S0140–6736(20)31483–5. doi:10.1016/S0140-6736(20)31483-5.
28. Gallian P, Pastorino B, Morel P, et al. Lower prevalence of antibodies neutralizing SARS-CoV-2 in group O French blood. *Antiviral Res.* 2020;181:104880. doi:10.1016/j.antiviral.2020.104880.
29. Rivett L, Sridhar S, Sparkes D, et al. Screening of healthcare workers for SARS-CoV-2 highlights the role of asymptomatic carriage in COVID-19 transmission. *Elife.* 2020;9:e58728. doi:10.7554/eLife.58728.
30. Korth J, Wilde B, Doff S, et al. SARS-CoV-2-specific antibody detection in healthcare workers in Germany with direct contact to COVID-19 patients. *J Clin Virol.* 2020;128:104437. doi:10.1016/j.jcv.2020.104437.
31. Schmidt SB, Grüter L, Boltzmann M, Rollnik JD. Prevalence of serum IgG antibodies against SARS-CoV-2 among clinic staff. *PLoS One.* 2020;15(6):e0235417. doi:10.1371/journal.pone.0235417.
32. Garcia-Basteiro AL, Moncunill G, Tortajada M, et al. Seroprevalence of antibodies against SARS-CoV-2 among health care workers in a large Spanish reference hospital. *Nat Commun.* 2020;11(1):3500. doi:10.1038/s41467-020-17318-x.
33. Corradini P, Gobbi G, de Braud F, et al. Rapid Antibody Testing for SARS-CoV-2 in Asymptomatic and Paucisymptomatic Healthcare Professionals in Hematology and Oncology Units Identifies Undiagnosed Infections. *Hemasphere.* 2020;4(3):e408. doi:10.1097/HS9.0000000000000408.
34. Patel MC, Chaisson LH, Borgetti S, et al. Asymptomatic SARS-CoV-2 infection and COVID-19 mortality during an outbreak investigation in a skilled nursing facility. *Clin Infect Dis.* 2020;ciaa763. doi:10.1093/cid/ciaa763.
35. Gandhi M, Yokoe DS, Havlir DV. Asymptomatic Transmission, the Achilles' Heel of Current Strategies to Control Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(22):2158–2160. doi:10.1056/NEJMe2009758.
36. Nahshon C, Bitterman A, Haddad R, et al. Hazardous Postoperative Outcomes of Unexpected COVID-19 Infected Patients: A Call for Global Consideration of Sampling all Asymptomatic Patients Before Surgical Treatment. *World J Surg.* 2020;44(8):2477–2481. doi:10.1007/s00268-020-05575-2.
37. Siracusano G, Pastori C, Lopalco L. Humoral Immune Responses in COVID-19 Patients: A Window on the State of the Art. *Front Immunol.* 2020;11:1049. doi:10.3389/fimmu.2020.01049.
38. Long QX, Tang XJ, Shi QL, et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nat Med.* 2020;10.1038/s41591-020-0965-6. doi:10.1038/s41591-020-0965-6.
39. Choe PG, Kang CK, Suh HJ, et al. Antibody Responses to SARS-CoV-2 at 8 Weeks Postinfection in Asymptomatic Patients. *Emerg Infect Dis.* 2020;26(10):10.3201/eid2610.202211. doi:10.3201/eid2610.202211.
40. Siracusano G, Pastori C, Lopalco L. Humoral Immune Responses in COVID-19 Patients: A Window on the State of the Art. *Front Immunol.* 2020;11:1049. doi:10.3389/fimmu.2020.01049.
41. Spiegel, M., Pichlmair, A., Martínez-Sobrido, L., et al. Inhibition of Beta interferon induction by severe acute respiratory syndrome coronavirus suggests a two-step model for activation of interferon regulatory factor 3. *J Virol.* 2005. 79: 2079–2086.
42. Gralinski LE, Sheahan TP, Morrison TE, et al. Complement activation contributes to severe acute respiratory syndrome coronavirus pathogenesis. *mBio Oct 2018, 9 (5) e01753–18.* doi:10.1128/mBio.01753-18.
43. Altmann DM, Boyton RJ. SARS-CoV-2 T cell immunity: Specificity, function, durability, and role in protection. *Sci Immunol.* 2020;5(49):eabd6160. doi:10.1126/sciimmunol.abd6160.

## Об авторах

- Елена Анатольевна Базыкина – младший научный сотрудник Хабаровского НИИ эпидемиологии и микробиологии. +7 (4212) 46-18-55, alyonaf@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0002-5695-6752>.
- Ольга Евгеньевна Троценко – д.м.н., директор Хабаровского НИИ эпидемиологии и микробиологии, trotsenko\_oe.hniim.ru, (4212)32-52-28, <https://orcid.org/0000-0003-3050-4472>.

Поступила: 09.09.2020. Принята к печати: 12.11.2020.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

## About the Authors

- Elena A. Bazykina – junior research of Khabarovsk research institute of epidemiology and microbiology. +7 (4212) 46-18-55, alyonaf@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0002-5695-6752>.
- Olga E. Trotsenko – Dr. Sci. (Med.), director of Khabarovsk research institute of epidemiology and microbiology. +7 (4212) 32-52-28, trotsenko\_oe.hniim.ru. <https://orcid.org/0000-0003-3050-4472>.

Received: 09.09.2020. Accepted: 12.11.2020.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.



<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-6-74-78>

## О причинах сезонности эпидемического процесса ротавирусной, норовирусной и энтеровирусной инфекций

В. И. Сергевнин\*

ФГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» Минздрава России

### Резюме

**Актуальность.** Для ротавирусной инфекции (РВИ) и норовирусной инфекции (НВИ) характерны сезонные подъемы заболеваемости в зимние месяцы, для энтеровирусной инфекции (ЭВИ) – в летние. **Цель.** Изучение данных научной литературы относительно причин сезонности эпидемического процесса РВИ, НВИ и ЭВИ. **Материалы и методы.** Анализировались данные 52 научных публикаций, касающихся эпидемического процесса РВИ, НВИ и ЭВИ. Использовался описательный метод исследования. **Результаты.** Сезонная активизация эпидемического процесса РВИ и НВИ наблюдается в холодный период года на фоне понижения температуры и влажности воздуха, что обуславливает увеличение выживаемости ротавирусов и норовирусов в окружающей среде и может способствовать реализации бытового, водного и пищевого путей передачи возбудителя. Кроме того, увеличение скученности населения в зимние месяцы определяет реализацию в этот период аэрозольного механизма передачи ротавирусов и норовирусов. В отличие от РВИ и НВИ сезонная активизация эпидемического процесса ЭВИ повсеместно наблюдается в теплые месяцы, что связано с биологическими особенностями энтеровирусов, для выживания которых во внешней среде благоприятными условиями являются высокая температура и повышенная влажность воздуха. **Вывод.** Обоснованы причины сезонности эпидемического процесса РВИ, НВИ, ЭВИ.

**Ключевые слова:** ротавирусная, норовирусная и энтеровирусная инфекции, сезонность, причины, обзор литературы  
Конфликт интересов не заявлен.

**Для цитирования:** Сергевнин В. И. О причинах сезонности эпидемического процесса ротавирусной, норовирусной и энтеровирусной инфекций. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика.* 2020;19(6):74–78. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-6-74-78>.

### On the Reasons of the Seasonality of the Epidemic Process of Rotaviral, Noroviral and Enteroviral Infections

VI Sergevnin\*\*

Perm State Medical University named after Academician E. A. Wagner

#### Abstract

**Relevance.** Rotavirus infection (RVI) and norovirus infection (NVI) are characterized by seasonal increases in morbidity in the winter months, and for enterovirus infection (EVI) – in the summer. **The aim** is to study of scientific literature data regarding the reasons for the seasonality of the epidemic process of RVI, NVI and EVI. **Materials and methods.** The data of 52 scientific publications related to the epidemic process of RVI, NVI, and EVI were analyzed. The descriptive research method used **Results.** Seasonal activation of the epidemic process of RVI and NVI is observed in cold period of the year in the background of a decrease in air temperature and humidity, which leads to an increase in the survival rate of rotaviruses and noroviruses in the environment and can contribute to the implementation of domestic, water and food transmission ways of the pathogen. In addition, the increase in population density in the winter months determines the implementation of the aerosol mechanism of transmission of rotaviruses and noroviruses during this period. In contrast to RVI and NVI, seasonal activation of the epidemic process of EVI is observed everywhere in warm months, which is associated with the biological characteristics of enteroviruses, for their survival in the external environment are favorable conditions for high temperature and high humidity. **Conclusion.** The reasons for the seasonality of the epidemic process of RVI, NVI, EVI are substantiated.

**Key words:** rotavirus, norovirus and enterovirus infections, seasonality, reasons, literature review

No conflict of interest to declare.

**For citation:** Sergevnin VI. On the Reasons of the Seasonality of the Epidemic Process of Rotaviral, Noroviral and Enteroviral Infections. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2020;19(6):74–78 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-6-74-78>.

\* Для переписки: Сергевнин Виктор Иванович, 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) 233-40-15, +7 (912) 592-91-40. [viktor-sergevnin@mail.ru](mailto:viktor-sergevnin@mail.ru). ©Сергевнин В. И.

\*\* For correspondence: Sergevnin Viktor I., Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Epidemiology and Hygiene of the Perm State Medical University named after academician E.A. Wagner, 26 Petropavlovskaya st., Perm, 614990, Russia. +7 (342) 233-40-15, +7 (912) 592-91-40. [viktor-sergevnin@mail.ru](mailto:viktor-sergevnin@mail.ru). ©Sergevnin VI



**В** последнее десятилетие все чаще регистрируются острые кишечные инфекции вирусной этиологии [1]. Доля вирусной патологии в структуре острых кишечных инфекций в разных странах варьирует от 20 до 70% [3], в РФ в 2018 г. она составила 55,6% [1]. Из числа кишечных вирусов ведущее место занимают ротавирусы, норовирусы, а также неполиомиелитные энтеровирусы (Коксаки А, Коксаки В, ЕСНО и неклассифицированные энтеровирусы 68–71 типов). Для эпидемического процесса ротавирусной, норовирусной и энтеровирусной инфекций (РВИ, НВИ, ЭВИ) характерной является сезонность. Заболеваемость РВИ обычно нарастает в осенне-зимние и зимне-весенние месяцы [4–8]. В холодные месяцы увеличивается и заболеваемость НВИ [9–13]. В то же время случаи ЭВИ повсеместно увеличиваются в летне-осенний период года [14–17]. Указанные закономерности эпидемического процесса характерны для всех климатических поясов как северного, так и южного полушарий, т. е. имеют глобальный характер. Между тем причины формирования сезонных подъемов заболеваемости РВИ, НВИ в осенне-зимние и зимне-весенние месяцы, т. е. в холодный период года, а ЭВИ – в теплые летне-осенние месяцы остаются недостаточно ясными.

**Цель настоящей работы** – изучение данных научной литературы относительно причин сезонности эпидемического процесса РВИ, НВИ и ЭВИ.

### Материалы и методы

Для решения поставленной цели анализировались данные 52 научных публикаций, касающихся эпидемического процесса РВИ, НВИ и ЭВИ, в основном результатов мета-анализа. Использовался описательный метод исследования.

### Результаты и обсуждение

#### Ротавирусная инфекция

Установлено, что предикторами увеличения заболеваемости РВИ являются понижение температуры и влажности воздуха. Метаанализ результатов оценки сезонности эпидемического процесса РВИ в тропиках (26 исследований на территории стран Южной Азии, где температура января колеблется от 10 до 20 °С, июля – от 15 до 40 °С) показал, что на каждый один градус Цельсия увеличения средней температуры заболеваемость РВИ снижалась на 10%. Одновременно выявлена отрицательная связь заболеваемости с относительной влажностью, которая колеблется от 50–66% (сухой сезон) до 65–80% (сезон дождей). Увеличение относительной влажности на 1% сопровождалось снижением заболеваемости на 1% [6]. Аналогичные данные по странам Южной Азии, свидетельствующие о том, что понижение температуры и влажности воздуха способствуют увеличению частоты регистрации РВИ, приводятся и в другом метаанализе [18].

Ротавирус может оставаться жизнеспособным вне человеческого организма от нескольких часов

до нескольких месяцев. Установлено, что идеальная температура воздуха для выживания ротавируса составляет 4–20 °С [19–21]. Сохранению жизнеспособности ротавируса в окружающей среде благоприятствует низкая относительная влажность [22,23]. Увеличение выживаемости ротавируса на предметах окружающей среды и в воде в зимнее время, а также в сухой период года могут способствовать реализации бытового и водного путей передачи инфекции.

Помимо увеличения жизнеспособности ротавируса в зимние месяцы сезонной активизации эпидемического процесса РВИ способствует аэрозольный механизм передачи инфекции в ситуации длительного пребывания людей в помещениях [8,13]. В пользу аэрозольного механизма передачи ротавируса свидетельствует наличие у части больных РВИ признаков воспаления верхних дыхательных путей [25,26]. Отмечено, что сочетание диареи и катаральных изменений слизистой оболочки верхних дыхательных путей отмечается с первого дня болезни у 70% детей [27]. Имеются сообщения о выделении геномной РНК ротавируса из носоглоточной слизи и слюны больных [28]. Предполагается, что есть «респираторные» варианты среди ротавирусов, которые способны распространяться воздушно-капельным путем [29]. Отмечено совпадение внутригодовой динамики эпидемического процесса РВИ и ОРВИ [30].

#### Норовирусная инфекция

Причины сезонных подъемов заболеваемости НВИ в осенне-зимний и зимне-весенний период года менее изучены. Однако, как и при РВИ, сезонной активизации эпидемического процесса НВИ способствует понижение температуры воздуха, благоприятно влияющее на выживаемость норовирусов в окружающей среде. В Англии и Уэльсе с 1993 г. по 2006 г. (температура воздуха в январе колеблется от 2 до 7 °С, в июле – от 15 до 25 °С) выявлена обратная связь между заболеваемостью НВИ и суточной температурой воздуха [31]. Установлено, что оптимальной для сохранения жизнеспособности норовируса является температура воздуха в диапазоне от минус 6,6 °С до 20 °С [32]. В г. Торонто (Канада) с ноября 2005 г. по март 2008 г. выявлена корреляция между низкой температурой воды озера Онтарио (< или = 4 °С) и заболеваемостью НВИ. Самая высокая заболеваемость отмечается через 24–48 часов после снижения температуры воды [33].

В условиях субтропического, тропического, субэкваториального и экваториального поясов, где температура воздуха в течение года почти всегда плюсовая (от 1 до 20 °С в январе до 25–40 °С в июле), отмечается связь заболеваемости НВИ с влажностью воздуха. В то же время результаты исследований этого вопроса разными авторами не идентичны. Есть работы, в которых рост заболеваемости НВИ отмечен в период сезона дождей. Так,

в г. Хошимин (Вьетнам, субэкваториальный пояс) дождливыми месяцами являются май–ноябрь. Именно в этот период отмечен пик заболеваемости НВИ [34]. На территории государства Ботсвана (Африка, южное полушарие, субтропический пояс) повышенный уровень заболеваемости НВИ отмечен в сезон дождей, который длится с декабря по март [35]. Аналогичная ситуация наблюдается в г. Белен (Бразилия, южное полушарие, субэкваториальный пояс) [36]. Вместе с тем большинство авторов указывают на сезонную активизацию эпидемического процесса НВИ в сухой период года. В г. Уагадуга (столица Буркина-Фасо, западная Африка, субэкваториальный пояс) на НВИ обследованы дети в возрасте до 5 лет, госпитализированные с кишечной инфекцией. 23% проб фекалий оказались положительными на норовирус, большинство из них были обнаружены в сухой сезон (декабрь – март), когда показатель относительной влажности снижается до 20–33% против 60–70% в летний период [37]. На Тайване в условиях субтропического климата рост заболеваемости НВИ выявлен в сухой период (ноябрь – февраль) [38]. Аналогичные сведения приводятся по Никарагуа (тропический пояс) [39]. В Камеруне (субэкваториальный климат) пик обнаружения норовирусов у больных гастроэнтеритом отмечен в сухой период года (март–апрель) [40]. Распространенность НВИ у детей с диареей на юго-западе Нигерии (экваториальный климат) оказалась максимальной во время сухого сезона в октябре–январе [41]. Обратная связь между заболеваемостью НВИ и относительной влажностью воздуха выявлена в Англии [31]. Colas de la Noue A с соавт. [42] использовали культивируемый норовирус (MNV) для изучения его стойкости при воздействии относительной влажности от 10 до 100% при 9 и 25 °С. Результаты показали, что низкая относительная влажность воздуха (ниже 0,007 кг воды/м<sup>3</sup>) является благоприятным условием сохранения норовируса. Таким образом, скорее всего именно низкая влажность воздуха способствует выживаемости норовируса в окружающей среде, т. е. так же, как и ротавируса.

Не исключено, что помимо увеличения жизнеспособности норовируса в холодное время сезонной активизации эпидемического процесса НВИ способствует аэрозольный механизм передачи [43]. В детском саду в провинции Цзянсу (Китай) была зарегистрирована вспышка гастроэнтерита, вызванная норовирусом GII.P16-GII.2. В течение дня заболело 20 детей. По заключению авторов, вспышка возникла вследствие аэрозольной передачи вируса через кондиционер [3]. Bonifait L с соавт. [24] исследовали наличие биоаэрозолей норовируса во время вспышек НВИ в медицинских учреждениях. Было отобрано 48 проб воздуха. Пробы отбирали на расстоянии 1 м от пациента, перед комнатой пациента и на посту медсестер. Норовирусные геномы были обнаружены

в аэрозольных пробах, взятых в 6 из 8 медицинских центров. Nenonen N P с соавт. [44] провели оценку загрязнения норовирусом воздуха палат и пыли во время вспышек НВИ в больнице. Были исследованы пробы воздуха, пыли и смывы с решеток вентиляции. Вирус был обнаружен в 48 из 101 (47%) пробах из окружающей среды. Молекулярно-генетический анализ выявил высокую степень генетического сходства между штаммами норовирусов от пациентов и из объектов внешней среды в больничной палате, что доказывает, по мнению авторов, рассеивание возбудителя в воздухе и пыли.

#### Энтеровирусная инфекция

В качестве основной причины летне-осенних сезонных подъемов заболеваемости ЭВИ, в отличие от РВИ и НВИ, называют повышение температуры и увеличение относительной влажности воздуха. Joshi Y P с соавт. [45] изучили заболеваемость асептическим менингитом в шести столичных провинциях Республики Корея с января 2002 г. по декабрь 2012 г. Повышение средней температуры на один градус Цельсия приводило к увеличению количества случаев асептического менингита на 11,4% с лагом в 0 недель; повышение уровня осадков на 10 мм – к росту количества случаев асептического менингита на 8,0% с лагом в 7 недель. Coates SJ с соавт. [46] провели метаанализ, рассмотрев англоязычную литературу, описывающую связь между метеорологическими переменными и ЭВИ. Были определены 72 исследования, отвечающих соответствующим критериям. Выявлена положительная статистически значимая связь между количеством случаев ЭВИ и температурой (91,0% авторов сообщили о положительной связи) и относительной влажностью (75,9% сообщили о положительной связи). В г. Фукуока (средняя температура января колеблется от 2 до 6 °С, июля – от 22 до 28 °С, относительная влажность в зимние месяцы достигает 70–87%) с 2000 г. по 2010 г. еженедельное количество случаев ЭВИ увеличивалось на 11,2% на каждое повышение средней температуры на один градус Цельсия и на 4,7% при росте относительной влажности на 1% [47]. При этом отмечается, что при повышении влажности воздуха увеличивается выживаемость энтеровирусов на объектах внешней среды. Аналогичные сведения приводятся в других работах [48,49]. Во Вьетнаме при повышении месячной температуры на один градус Цельсия выше 26 °С заболеваемость энтеровирусной экзантемой увеличивается на 7%, при повышении влажности выше 76% – на 1% [50]. Заболеваемость энтеровирусной экзантемой в Гонконге в 2008–2011 гг. увеличивалась при повышении температуры в диапазоне от 8 до 25 °С и выше [49]. В Сингапуре каждый градус увеличения температуры выше 32 °С повышал риск заболеваемости ЭВИ на 36%. Умеренный ливень предшествовал росту

заболеваемости ЭВИ [51]. В регионе дельты реки Меконга во Вьетнаме повышение средней температуры на один градус Цельсия вызывало увеличение заболеваемости ЭВИ на 5,6% с задержкой 5 дней. Увеличение влажности на 1% оказало влияние на увеличение частоты ЭВИ на 1,7% с задержкой 3 дня. Увеличение на 1 единицу осадков обусловило увеличение частоты регистрации случаев ЭВИ на 0,5% с лагом 1–6 дней [52].

Резюмируя вышеизложенное, можно констатировать следующее. Для РВИ и НВИ характерна глобальная сезонность заболеваемости в осенне-зимние и зимне-весенние месяцы. В северном полушарии такими месяцами являются ноябрь–апрель, в южном – май–октябрь. В отличие от РВИ и НВИ сезонная активизация эпидемического процесса ЭВИ повсеместно наблюдается

в теплые летне-осенние месяцы. Активизация эпидемического процесса РВИ и НВИ в осенне-зимние и зимне-весенние месяцы наблюдается на фоне понижения температуры и влажности воздуха, что обуславливает увеличение выживаемости ротавирусов и норовирусов в окружающей среде и может способствовать реализации бытового, водного и пищевого путей передачи возбудителя. Кроме того, увеличение скученности населения в зимние месяцы определяет реализацию в этот период аэрозольного механизма передачи возбудителей. Сезонная активизация эпидемического процесса ЭВИ в летне-осенние месяцы связана с биологическими особенностями энтеровирусов, для выживаемости которых во внешней среде благоприятными условиями являются повышенные температура и влажность воздуха.

## Литература

- Сергеев В. И. Современные тенденции в многолетней динамике заболеваемости острыми кишечными инфекциями бактериальной и вирусной этиологии. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*, 2020;19(4):14–19. doi: 10.31631/2073-3046-2020-19-4-14-19.
- Ahmed SM, Hall AJ, Robinson AE et al. Global prevalence of norovirus in cases of gastroenteritis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(8):725–730. doi: 10.1016/S1473-3099(14)70767-4.
- Zhang Z, Lai S, Yu J, et al. Etiology of acute diarrhea in the elderly in China: A six-year observational study. *PLoS One*. 2017; 12(3): e0173881. doi: 10.1371/journal.pone.0173881.
- Barril PA, Fumian TM, Prez VE, et al. Rotavirus seasonality in urban sewage from Argentina: Effect of meteorological variables on the viral load and the genetic diversity. *Environ Res*. 2015; 409–15. doi: 10.1016/j.envres.2015.03.004.
- Chan MC, Kwok K, Zhang LY, et al. Bimodal seasonality and alternating predominance of norovirus GII.4 and Non-GII.4, Hong Kong, China, 2014–2017. *Emerg Infect Dis*. 2018;24(4). doi: 10.3201/eid2404.171791.
- Levy K, Hubbard AE, Eisenberg JN. Seasonality of rotavirus disease in the tropics: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol*. 2009;38(6):1487–96. doi: 10.1093/ije/dyn260.
- Konstantopoulos A, Tragiannidis A, Fouzas S. Burden of rotavirus gastroenteritis in children <5 years of age in Greece: hospital-based prospective surveillance (2008–2010). *BMJ Journals*. 2013;3(12). doi: 10.1136/bmjopen-2013-003570.
- D'Souza RM, Hall G, Becker NG. Climatic factors associated with hospitalizations for rotavirus diarrhoea in children under 5 years of age. *Epidemiol Infect*. 2008;136(1):56–64.
- Bidalot M, Théry L, Kaplon J, et al. Emergence of new recombinant noroviruses GII.p16-GII.4 and GII.p16-GII.2, France, winter 2016 to 2017. *Euro Surveill*. 2017;22(15):pii=30508. doi:10.2807/1560-7917.ES.2017.22.15.30508.
- Kumazaki M, Usuku S. Norovirus genotype distribution in outbreaks of acute gastroenteritis among children and older people: an 8-year study. *BMC Infect Dis*. 2016;16(1):643. doi:10.1186/s12879-016-1999-8.
- Kraut RY, Snedeker KG, Babenko O, Honish L. Influence of School Year on Seasonality of Norovirus Outbreaks in Developed Countries. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2017. Article ID 9258140. doi: 10.1155/2017/9258140.
- Wang X, Du X, Yong W, et al. Genetic characterization of emergent GII.17 norovirus variants from 2013 to 2015 in Nanjing, China. *J Med Microbiol*. 2016;65(11):1274–1280. doi:10.1099/jmm.0.000363.
- Qiao N, Wang SM, Wang JX, et al. Variation analysis of norovirus among children with diarrhea in rural Hebei Province, north of China. *Infect Genet Evol*. 2017;53:199–205. doi: 10.1016/j.meegid.2017.02.012.
- Bahri O, Rezig D, Nejma-Oueslati BB, et al. Enteroviruses in Tunisia: virological surveillance over 12 years (1992–2003). *J Med Microbiol*. 2005;54(1):63–9.
- Koh WM, Bogich T, Siegel K, et al. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;35(10):285–300. doi: 10.1097/INF.0000000000001242.
- Medina NH, Haro-Muñoz E, Pellini AC, et al. Acute hemorrhagic conjunctivitis epidemic in São Paulo State, Brazil, 2011. *Rev Panam Salud Publica*. 2016;39(2):137–141.
- Wiczorek M, Figas A, Krzysztoszek A. Enteroviruses Associated with Aseptic Meningitis in Poland, 2011–2014. *Pol J Microbiol*. 2016;65(2):231–235. doi: 10.5604/17331331.1204485.
- Jagaj JS, Sarkar R, Castronovo D, et al. Seasonality of rotavirus in South Asia: a meta-analysis approach assessing associations with temperature, precipitation, and vegetation index. *PLoS ONE*. 2012;7(5). doi: 10.1371/journal.pone.0038168.
- Fischer TK, Steinsland H, Valentiner-Branth P. Rotavirus particles can survive storage in ambient tropical temperatures for more than 2 months. *J Clin Microbiol*. 2002;40(12):4763–4.
- Boone SA, Gerba CP. Significance of Fomites in the Spread of Respiratory and Enteric Viral Disease. *Appl Environ Microbiol*. 2007;73(6):1687–96.
- Hashizume M, Armstrong B, Wagatsuma Y, et al. Rotavirus infections and climate variability in Dhaka, Bangladesh: a time-series analysis. *Epidemiology & Infection*. 2008;36(9):1281–1289. doi: 10.1017/S0950268807009776.
- Patel MM, Pitzer VE, Alonso WJ. Global seasonality of rotavirus disease. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2013;32(4):134–147. doi: 10.1097/INF.0b013e31827d3b68.
- Patel MM, Pitzer VE, Alonso WJ, et al. Global seasonality of rotavirus disease. *Pediatr Infect Dis J*. 2013; 32(4): 134–147.
- Bonifait L, Charlebois R, Vimont A, Turgeon N, et al. Detection and quantification of airborne norovirus during outbreaks in healthcare facilities. *Clin Infect Dis*. 2015;61(3):299–304. doi: 10.1093/cid/civ321.
- Булатова С. И., Лоскутов Д. В., Коница М. В. Эпидемиологические аспекты ротавирусной инфекции на территории Республики Марий Эл. *Здоровье населения и среда обитания*. 2015;7(268):29–32.
- Тхакушинова Н. Х. Ротавирусная инфекция у детей. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2012;2:56–59.
- Литвинчук О. А. Клинико-эпидемиологические особенности и вопросы терапии острых вирусных кишечных инфекций у детей, связанных с оказанием медицинской помощи: автореф. дисс. канд. мед. наук. М., 2015.
- Мухана А. А., Шипулин Г. А., Бокоев А. Г. и др. Диагностика ротавирусной инфекции методом полимеразной цепной реакции. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2002;2:43–47.
- Новикова Н. А., Епифанова Н. В., Романова Т. В. и др. Дрейф сезонности ротавирусной инфекции в Нижнем Новгороде. *Достижения отеч. эпидемиол. в 20 веке. Взгляд в будущее*. Тр. научной конф. СПб. 2001;152.
- Сергеев В. И., Вольдшмидт Н. Б., Сарометов Е. В. Сезонность эпидемического процесса ротавирусной инфекции и ее причины. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2007;3(34):35–38.
- Lopman B, Armstrong B, Atchison C, Gray JJ. Host, weather and virological factors drive norovirus epidemiology: time-series analysis of laboratory surveillance data in England and Wales. *PLoS One*. 2009;4(8):6671. doi: 10.1371/journal.pone.0006671.
- Chenar SS, Deng Z. Development of genetic program-ming-based model for predicting oyster norovirus outbreak risks. *Water Res*. 2018;1(128):20–37. doi: 10.1016/j.watres.2017.10.032.
- Greer AL, Drews SJ, Fisman DN. Why 'winter' vomiting disease? Seasonality, hydrology, and Norovirus epidemiology in Toronto, Canada. *Ecohealth*. 2009;6(2):192–9. doi: 10.1007/s10393-009-0247-8.
- My PV, Thompson C, Phuc HL, et al. Endemic norovirus infections in children. Ho Chi Minh City, Vietnam, 2009–2010. *Emerg Infect Dis*. 2013;19(6):977–80. doi: 10.3201/eid1906.111862.
- Makhaola K, Moyo S, Lechille K, et al. Genetic and epidemiological analysis of norovirus from children with gastroenteritis in Botswana, 2013–2015. *BMC Infect Dis*. 2018;18(1):246. doi: 10.1186/s12879-018-3157-y.
- Siqueira JA, Linhares AC, Gonçalves MS, et al. Group A rotavirus and norovirus display sharply distinct seasonal profiles in Belém, northern Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2013;108(5):661–4.
- Bonkougou JO, Ouédraogo N, Tamini L, et al. Rotavirus and norovirus in children with severe diarrhea in Burkina Faso before rotavirus vaccine introduction. *J Med Virol*. 2018; 90(9):1453–1460. doi: 10.1002/jmv.25213.
- Liu LT, Kuo TY, Wu CY, et al. Recombinant GII.P16-GII.2 Norovirus, Taiwan, 2016. *Emerg Infect Dis*. 2017;23(7):1180–1183. doi: 10.3201/eid2307.170212.
- Bucardo F, Reyes Y, Becker-Dreps S, et al. Pediatric norovirus GII.4 infections in Nicaragua, 1999–2015. *Infect Genet Evol*. 2017; 55:305–312. doi: 10.1016/j.meegid.2017.10.001.
- Ayukekboing JA, Andersson ME, Vansarla G, et al. Monitoring of seasonality of norovirus and other enteric viruses in Cameroon by real-time PCR: an exploratory study. *Epidemiol Infect*. 2014;142(7):1393–402. doi: 10.1017/S095026881300232X.
- Oluwatoyin Japhet M, Adeyemi Adesina O, Famurewa O, Svensson L, Nordgren J. Molecular epidemiology of rotavirus and norovirus in Ile-Ife, Nigeria: high prevalence of G12P[8] rotavirus strains and detection of a rare norovirus genotype. *J Med Virol*. 2012; 84(9):1489–96. doi: 10.1002/jmv.23343.
- Colas de la Noue A, Estienney M, Aho S, et al. Absolute Humidity Influences the Seasonal Persistence and Infectivity of Human Norovirus. *Appl Environ Microbiol*. 2014; 80(23):7196–205. doi: 10.1128/AEM.01871-14.
- Glass I, Parashar UD, Estes MK. Norovirus Gastroenteritis. *N Engl J Med*. 2009; 361(18):1776–85. doi: 10.1056/NEJMora0804575.
- Nononen NP, Hannoun C, Svensson L, et al. Norovirus GII.4 detection in environmental samples from patient rooms during nosocomial outbreaks. *J Clin Microbiol*. 2014;52(7):2352–8. doi:10.1128/JCM.00266-14.
- Joshi YP, Kim EH, Kim JH, et al. Associations between Meteorological Factors and Aseptic Meningitis in Six Metropolitan Provinces of the Republic of Korea. *Int J Environ Res Public Health*. 2016;13(12):pii: E1193. doi:10.3390/ijerph13121193.
- Coates SJ, Davis MDP, Andersen LK. Temperature and humidity affect the incidence of hand, foot, and mouth disease: a systematic review of the literature – a report from the International Society of Dermatology Climate Change Committee. *Int J Dermatol*. 2019;58(4):388–399.



47. Onozuka D, Hashizume M. The influence of temperature and humidity on the incidence of hand, foot, and mouth disease in Japan. *Sci Total Environ*. 2011;1:410–411:119–25. doi:10.1016/j.scitotenv.2011.09.055.
48. Urashima M, Shindo N, Okabe N. Seasonal models of herpangina and hand-foot-mouth disease to simulate annual fluctuations in urban warming in Tokyo. *Jpn J Infect Dis*. 2003;56(2):64–53.
49. Wang JF, Guo YS, Christakos G, et al. Hand, foot and mouth disease: spatiotemporal transmission and climate. *Int J Health Geogr*. 2011;10(25). doi: 10.1186/1476-072X-10-25.
50. Phung D, Nguyen HX, Nguyen HLT, et al. Spatiotemporal variation of hand-foot-mouth disease in relation to socioecological factors: A multiple-province analysis in Vietnam. *Sci Total Environ*. 2018;983–991. doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.01.006.
51. Hii YL, Rocklöv J, Nawi Ng. Short Term Effects of Weather on Hand, Foot and Mouth Disease. *PLOS ONE*. 2011;6(2):e16796. doi.org/10.1371/journal.pone.0016796.
52. Nguyen HX, Chu C, Nguyen HLT, et al. Temporal and spatial analysis of hand, foot, and mouth disease in relation to climate factors: A study in the Mekong Delta region, Vietnam. *Sci Total Environ*. 2017;1:766–772. doi: 10.1016/j.scitotenv.2017.01.006.

## References

1. Sergevin VI. Modern Trends in Long-Term Dynamics of the Acute Intestinal Infectious Incidence of Bacterial and Viral Etiology. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2020; 19(4): 14–19. doi: 10.31631/2073-3046-2020-19-4-14-19. (In Russ.).
2. Ahmed SM, Hall AJ, Robinson AE et al. Global prevalence of norovirus in cases of gastroenteritis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(8):725–730. doi: 10.1016/S1473-3099(14)70767-4.
3. Zhang Z, Lai S, Yu J, et al. Etiology of acute diarrhea in the elderly in China: A six-year observational study. *PLoS One*. 2017; 12(3): e0173881. doi: 10.1371/journal.pone.0173881.
4. Barril PA, Fumian TM, Prez VE, et al. Rotavirus seasonality in urban sewage from Argentina: Effect of meteorological variables on the viral load and the genetic diversity. *Environ Res*. 2015; 409–15. doi: 10.1016/j.envres.2015.03.004.
5. Chan MC, Kwok K, Zhang LY, et al. Bimodal seasonality and alternating predominance of norovirus GII.4 and Non-GII.4, Hong Kong, China, 2014–2017. *Emerg Infect Dis*. 2018;24(4). doi: 10.3201/eid2404.171791.
6. Levy K, Hubbard AE, Eisenberg JN. Seasonality of rotavirus disease in the tropics: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol*. 2009;38(6):1487–96. doi: 10.1093/ije/dyn260.
7. Konstantopoulos A, Tragiannidis A, Fouzas S. Burden of rotavirus gastroenteritis in children <5 years of age in Greece: hospital-based prospective surveillance (2008–2010). *BMJ journals*. 2013;3(12). doi: 10.1136/bmjopen-2003570.
8. D'Souza RM, Hall G, Becker NG. Climatic factors associated with hospitalizations for rotavirus diarrhoea in children under 5 years of age. *Epidemiol Infect*. 2008;136(1):56–64.
9. Bidalot M, Théry L, Kaplan J, et al. Emergence of new recombinant noroviruses GII.p16-GII.4 and GII.p16-GII.2, France, winter 2016 to 2017. *Euro Surveill*. 2017;22(15):pii=30508. doi:10.2807/1560-7917.ES.2017.22.15.30508.
10. Kumazaki M, Usuku S. Norovirus genotype distribution in outbreaks of acute gastroenteritis among children and older people: an 8-year study. *BMC Infect Dis*. 2016;16(1):643. doi:10.1186/s12879-016-1999-8.
11. Kraut RY, Snedeker KG, Babenko O, Honish L. Influence of School Year on Seasonality of Norovirus Outbreaks in Developed Countries. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2017. Article ID 9258140. doi: 10.1155/2017/9258140.
12. Wang X, Du X, Yong W, et al. Genetic characterization of emergent GII.17 norovirus variants from 2013 to 2015 in Nanjing, China. *J Med Microbiol*. 2016;65(11):1274–1280. doi: 10.1099/jmm.0.000363.
13. Qiao N, Wang SM, Wang JX, et al. Variation analysis of norovirus among children with diarrhea in rural Hebei Province, north of China. *Infect Genet Evol*. 2017;53:199–205. doi: 10.1016/j.meegid.2017.03.004.
14. Bahri O, Rezig D, Nejma-Oueslati BB, et al. Enteroviruses in Tunisia: virological surveillance over 12 years (1992–2003). *J Med Microbiol*. 2005;54(1):63–9.
15. Koh WM, Bogich T, Siegel K, et al. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;35(10):285–300. doi: 10.1097/INF.0000000000001242.
16. Medina NH, Haro-Muñoz E, Pellini AC, et al. Acute hemorrhagic conjunctivitis epidemic in São Paulo State, Brazil, 2011. *Rev Panam Salud Publica*. 2016;39(2):137–141.
17. Wiecek-Zarek M, Figas A, Krzysztożek A. Enteroviruses Associated with Aseptic Meningitis in Poland, 2011–2014. *Pol J Microbiol*. 2016;65(2):231–235. doi: 10.5604/17331331.1204485.
18. Jagai JS, Sarkar R, Crastnovo D, et al. Seasonality of rotavirus in South Asia: a meta-analysis approach assessing associations with temperature, precipitation, and vegetation index. *PLoS ONE*. 2012;7(5). doi: 10.1371/journal.pone.0038168.
19. Fischer TK, Steinsland H, Valentiner-Branth P. Rotavirus particles can survive storage in ambient tropical temperatures for more than 2 months. *J Clin Microbiol*. 2002;40(12):4763–4.
20. Boone SA, Gerba CP. Significance of Fomites in the Spread of Respiratory and Enteric Viral Disease. *Appl Environ Microbiol*. 2007;73(6):1687–96.
21. Hashizume M, Armstrong B, Wagatsuma Y, et al. Rotavirus infections and climate variability in Dhaka, Bangladesh: a time-series analysis. *Epidemiology & Infection*. 2008;36(9):1281–1289. doi: 10.1017/S0950268807009776.
22. Patel MM, Pitzer VE, Alonso WJ. Global seasonality of rotavirus disease. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2013;32(4):134–147. doi: 10.1097/INF.0b013e31827d3b68.
23. Patel MM, Pitzer VE, Alonso WJ, et al. Global seasonality of rotavirus disease. *Pediatr Infect Dis J*. 2013; 32(4): 134–147.
24. Bonifait L, Charlebois R, Vimont A, Turgeon N, et al. Detection and quantification of airborne norovirus during outbreaks in healthcare facilities. *Clin Infect Dis*. 2015;61(3):299–304. doi: 10.1093/cid/civ321.
25. Bulatova S.I., Loskutov D.V., Konina M.V. Epidemiological aspects of rotavirus infection in the Republic of Mari El. *Public health and habitat*. 2015;7(268):29–32 (In Russ.).
26. Tkhakushinova N.Kh. Rotavirus infection in children. *Epidemiology and infectious diseases*. 2012;2:56–59 (In Russ.).
27. Litvinchuk O. A. Clinical and epidemiological features and issues of treatment of acute viral intestinal infections in children associated with the provision of medical care: author. dis. ... .kand. honey. sciences. Moscow. 2015 (In Russ.).
28. Mukhina A.A., Shipulin G.A., Bokovoy A.G. et al. Diagnosis of rotavirus infection by polymerase chain reaction. *Epidemiology and infectious diseases*. 2002;2:43–47 (In Russ.).
29. Novikova N.A., Epifanova N.V., Romanova T.V. et al. Drift of seasonality of rotavirus infection in Nizhny Novgorod. *Father's Achievements epidemiol. in 20th century. A look into the future. Tr. scientific conf. Spb*. 2001;15 (In Russ.).
30. Sergevin VI, Woldschmidt NB, Sarmometov EV. Seasonality of the epidemic process of rotavirus infection and its causes. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2007;3(34):35–38 (In Russ.).
31. Lopman B, Armstrong B, Atchison C, Gray JJ. Host, weather and virological factors drive norovirus epidemiology: time-series analysis of laboratory surveillance data in England and Wales. *PLoS One*. 2009;4(8):6671. doi: 10.1371/journal.pone.0006671.
32. Chenar SS, Deng Z. Development of genetic program-ming-based model for predicting oyster norovirus outbreak risks. *Water Res*. 2018;112(8):20–37. doi: 10.1016/j.watres.2017.10.032.
33. Greer AL, Drews SJ, Fisman DN. Why «winter» vomiting disease? Seasonality, hydrology, and Norovirus epidemiology in Toronto, Canada. *Ecohealth*. 2009;6(2):192–9. doi: 10.1007/s10393-009-0247-8.
34. My PV, Thompson C, Phuc HL, et al. Endemic norovirus infections in children, Ho Chi Minh City, Vietnam, 2009–2010. *Emerg Infect Dis*. 2013;19(6):977–80. doi: 10.3201/eid1906.111862.
35. Makhola K, Moyo S, Lechile K, et al. Genetic and epidemiological analysis of norovirus from children with gastroenteritis in Botswana, 2013–2015. *BMC Infect Dis*. 2018;18(1):246. doi: 10.1186/s12879-018-3157-y.
36. Siqueira JA, Linhares AC, Gonçalves MS, et al. Group A rotavirus and norovirus display sharply distinct seasonal profiles in Belém, northern Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2013;108(5):661–4.
37. Bonkoungou IJO, Ouédraogo N, Tamini L, et al. Rotavirus and norovirus in children with severe diarrhea in Burkina Faso before rotavirus vaccine introduction. *J Med Virol*. 2018; 90(9):1453–1460. doi: 10.1002/jmv.25213.
38. Liu LT, Kuo TY, Wu CY, et al. Recombinant GII.P16-GII.2 Norovirus, Taiwan, 2016. *Emerg Infect Dis*. 2017;23(7):1180–1183. doi: 10.3201/eid2307.170212.
39. Bucardo F, Reyes Y, Becker-Dreps S, et al. Pediatric norovirus GII.4 infections in Nicaragua, 1999–2015. *Infect Genet Evol*. 2017; 55:305–312. doi: 10.1016/j.meegid.2017.10.001.
40. Ayukebong JA, Andersson ME, Vansarla G, et al. Monitoring of seasonality of norovirus and other enteric viruses in Cameroon by real-time PCR: an exploratory study. *Epidemiol Infect*. 2014;142(7):1393–402. doi: 10.1017/S095026881300232X.
41. Oluwatoyin Japhet M, Adeyemi Adesina O, Famurewa O, Svensson L, Nordgren J. Molecular epidemiology of rotavirus and norovirus in Ile-Ife, Nigeria: high prevalence of G12P[8] rotavirus strains and detection of a rare norovirus genotype. *J Med Virol*. 2012; 84(9):1489–96. doi: 10.1002/jmv.23343.
42. Colas de la Noue A, Estienney M, Aho S, et al. Absolute Humidity Influences the Seasonal Persistence and Infectivity of Human Norovirus. *Appl Environ Microbiol*. 2014; 80(23):7196–205. doi: 10.1128/AEM.01871-14.
43. Glass I, Parashar UD, Estes MK. Norovirus Gastroenteritis. *N Engl J Med*. 2009; 361(18):1776–85. doi: 10.1056/NEJMra0804575.
44. Nenonen NP, Hannoun C, Svensson L, et al. Norovirus GII.4 detection in environmental samples from patient rooms during nosocomial outbreaks. *J Clin Microbiol*. 2014;52(7):2352–8. doi: 10.1128/JCM.00266-14.
45. Joshi YP, Kim EH, Kim JH, et al. Associations between Meteorological Factors and Aseptic Meningitis in Six Metropolitan Provinces of the Republic of Korea. *Int J Environ Res Public Health*. 2016;13(12):pii: E1193. doi:10.3390/ijerph13121193.
46. Coates SJ, Davis MDP, Andersen LK. Temperature and humidity affect the incidence of hand, foot, and mouth disease: a systematic review of the literature – a report from the International Society of Dermatology Climate Change Committee. *Int J Dermatol*. 2019;58(4):388–399.
47. Onozuka D, Hashizume M. The influence of temperature and humidity on the incidence of hand, foot, and mouth disease in Japan. *Sci Total Environ*. 2011;1:410–411:119–25. doi:10.1016/j.scitotenv.2011.09.055.
48. Urashima M, Shindo N, Okabe N. Seasonal models of herpangina and hand-foot-mouth disease to simulate annual fluctuations in urban warming in Tokyo. *Jpn J Infect Dis*. 2003;56(2):64–53.
49. Wang JF, Guo YS, Christakos G, et al. Hand, foot and mouth disease: spatiotemporal transmission and climate. *Int J Health Geogr*. 2011;10(25). doi: 10.1186/1476-072X-10-25.
50. Phung D, Nguyen HX, Nguyen HLT, et al. Spatiotemporal variation of hand-foot-mouth disease in relation to socioecological factors: A multiple-province analysis in Vietnam. *Sci Total Environ*. 2018;983–991. doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.01.006.
51. Hii YL, Rocklöv J, Nawi Ng. Short Term Effects of Weather on Hand, Foot and Mouth Disease. *PLOS ONE*. 2011;6(2):e16796. doi.org/10.1371/journal.pone.0016796.
52. Nguyen HX, Chu C, Nguyen HLT, et al. Temporal and spatial analysis of hand, foot, and mouth disease in relation to climate factors: A study in the Mekong Delta region, Vietnam. *Sci Total Environ*. 2017;1:766–772. doi: 10.1016/j.scitotenv.2017.01.006.

## Об авторе

- **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) 233-40-15, +7 (912) 592-91-40. viktor-sergevin@mail.ru. orcid.org/0000-0002-2729-2248.

**Поступила:** 19.11.2020. **Принята к печати:** 11.12.20.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

## About the Author

- **Viktor I. Sergevin** – Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Epidemiology and Hygiene of the Perm State Medical University named after academician E.A. Wagner, 26 Petropavlovskaya st., Perm, 614990, Russia. +7 (342) 233-40-15, +7 (912) 592-91-40. viktor-sergevin@mail.ru. orcid.org/0000-0002-2729-2248.

**Received:** 19.11.2020. **Accepted:** 11.12.20.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-6-79-85>

## Клинические и иммунологические аспекты пневмококковой вакцинации у пациентов с множественной миеломой

И. О. Стома\*

Учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет», Республика Беларусь

### Резюме

**Актуальность.** Среди групп высокого риска развития инвазивных пневмококковых инфекций пациенты с множественной миеломой (ММ) выделяются одними из самых высоких показателей первичной заболеваемости и летальности по причине наличия глубокой иммуносупрессии. **Цель:** обозначить современное состояние проблемы вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции у пациентов, получающих лечение по поводу множественной миеломы, обосновать доказательную базу вакцинации конъюгированной пневмококковой вакциной. В работе применялся метод сплошного обзора данных в отношении исследований на тему вакцинации против пневмококковой инфекции у пациентов с множественной миеломой. **Выводы.** В статье представлены современные эпидемиологические данные, а также результаты оригинальных исследований клинических и иммунологических аспектов пневмококковой вакцинации у пациентов с ММ, получающих новые таргетные агенты и иммунопрепараты. Обозначена эффективность применения конъюгированной пневмококковой вакцины у пациентов на фоне лечения ММ бортезомибом, леналидомидом, иксазомибом. Показано независимое защитное влияние пневмококковой вакцинации как меры профилактического воздействия в когорте пациентов с ММ на фоне лечения новыми таргетными лекарственными средствами.

**Ключевые слова:** пневмококковая инфекция; вакцинация; множественная миелома; пневмония; трансплантация  
Статья подготовлена при финансовой поддержке компании Пфайзер. В статье выражена позиция автора, которая может отличаться от позиции компании Пфайзер.

**Для цитирования:** Стома И. О. Клинические и иммунологические аспекты пневмококковой вакцинации у пациентов с множественной миеломой. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2020;19(6):79–85. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-6-79-85>.

### Clinical and Immunological Aspects of Pneumococcal Vaccination in Patients with Multiple Myeloma

IO Stoma\*\*

Educational institution «Gomel state medical university», Republic of Belarus

### Abstract

**Relevance.** Among the groups at high risk of developing invasive pneumococcal infections, patients with multiple myeloma (MM) stand out among the highest rates of morbidity and mortality due to the presence of profound immunosuppression. **Aims:** to outline the current state of the problem of vaccine prevention of pneumococcal infection in patients receiving treatment for multiple myeloma, to present the evidence base for vaccination with conjugated pneumococcal vaccine. A continuous data review method was used to evaluate the studies on vaccination approaches against pneumococcal infection in patients with multiple myeloma. **Conclusions.** The article presents modern epidemiological data, as well as the results of original studies of clinical and immunological aspects of pneumococcal vaccination in patients with MM receiving new targeted agents and immunotherapy. The effectiveness of the use of the conjugated pneumococcal vaccine in patients treated with MM with bortezomib, lenalidomide, and ixazomib was indicated. An independent protective effect of pneumococcal vaccination has been shown as a preventive measure in a cohort of patients with MM, against the background of treatment with new targeted drugs.

**Keywords:** pneumococcal infection, vaccination, multiple myeloma, pneumonia, transplantation, review  
Pfizer provided financial support the development of the manuscript. The article expresses the position of the author, which may differ from the position of the Pfizer company.

**For citation:** Stoma IO, Clinical and immunological aspects of pneumococcal vaccination in patients with multiple myeloma. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2020;19(6):79–85 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-6-79-85>.

\* Для переписки: Стома Игорь Олегович, д. м. н., доцент, ректор учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет», Республика Беларусь, 246000, г. Гомель, ул. Ланге, 5, Гомельский государственный медицинский университет. +375 (232) 35-98-18, [igor.stoma@gmail.com](mailto:igor.stoma@gmail.com). © Стома И. О.

\*\* For correspondence: Stoma Igor Olegovich, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Chancellor of educational institution «Gomel state medical university», Republic of Belarus, 246000, Gomel, Lange str., 5, Gomel state medical university. +375 (232) 35-98-18, [igor.stoma@gmail.com](mailto:igor.stoma@gmail.com). ©Stoma IO.



### Введение

Инвазивные формы пневмококковой инфекции являются жизнеугрожающими, при этом вакциноуправляемыми у пациентов с иммуносупрессией. Среди групп высокого риска, восприимчивых к инвазивным инфекциям, вызванным *S. pneumoniae*, выделяются пациенты с онкогематологическими заболеваниями, а также реципиенты гемопоэтических стволовых клеток. В последнее время отмечается увеличение количества пациентов, получающих таргетные лекарственные средства, моноклональные антитела и новые агенты при лечении аутоиммунных, ревматологических заболеваний и злокачественных новообразований. Важно отметить, что инвазивные пневмококковые инфекции обычно протекают более тяжело в обозначенных группах высокого риска в сравнении с общей популяцией иммунокомпетентных лиц [1–5].

### Пневмонии у пациентов с множественной миеломой

На сегодняшний день показатели инфекционной заболеваемости и летальности среди пациентов с множественной миеломой (ММ) продолжают впечатлять. Например, в исследовании, проведенном в Великобритании на большой когорте, 1 из 10 пациентов с ММ погибал от инфекционных осложнений в течение 10 недель с момента постановки диагноза [6]. Кроме того, в не менее значительном по масштабу шведском исследовании было показано, что 22% из 9253 пациентов с ММ погибают от инфекций в течение первого года после постановки диагноза, при этом основной нозологической формой инфекционных осложнений являются внебольничные пневмонии [7].

На фоне этих цифр впечатляют новые данные о фармакотерапии множественной миеломы. Революция в иммунотерапии рака привела к переписыванию клинических характеристик и течения этого заболевания. Продолжительность жизни пациентов с ММ сегодня значительно увеличена именно за счёт эффективного иммунологического воздействия на заболевание, что оценивается как реалистичная и оптимистичная перспектива на ближайшие годы. Однако эти действительно впечатляющие успехи на самом деле не принесут пользы для одного из каждых 10 пациентов, которые и сегодня продолжают погибать от инфекционных осложнений на ранних стадиях лечения. Более того, по мере повышения непосредственного эффекта иммунотерапии и таргетной терапии ММ, относительный вклад инфекций в структуру летальности при данной нозологии будет увеличиваться. Одно из наиболее интересных исследований по профилактике инфекций во время циклов терапии ММ новыми агентами посвящено вопросу рутинной антибиотикопрофилактики. Авторы клинического исследования TEAMM, проведённого в Великобритании, оценили эффективность

однократной ежедневной дозы 500 мг левофлоксацина в течение 12 недель интенсивного лечения ММ новыми агентами. В качестве основных исходов в исследовании были приняты частота эпизодов фебрильной нейтропении и общая выживаемость пациентов. К 12 неделям в исследовании была достигнута статистически значимые различия в выживаемости в пользу группы с антибиотикопрофилактикой по сравнению с контрольной группой [8]. Однако стоит подчеркнуть, что данный подход несёт в себе ряд опасных последствий, а именно: увеличение числа побочных эффектов от длительного применения антибиотиков; риск роста числа возбудителей инфекционных болезней, устойчивости к антибиотикам. Именно поэтому вакцинация может быть наиболее безопасной и эффективной мерой для профилактики внебольничных пневмоний у пациентов гематологического профиля с ММ, тем более что именно пневмококки занимают лидирующее место в структуре инфекционной заболеваемости дыхательной системы у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию [9].

### Пневмококковая вакцинация у реципиентов гемопоэтических стволовых клеток

Несмотря на опубликованные результаты исследований иммуногенности, безопасности и переносимости пневмококковых вакцин после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) [1,10–15], до сих пор нет полного понимания, когда именно следует проводить пневмококковую вакцинацию после аутологичной трансплантации ГСК, особенно в таких группах высокого риска в гематологии, как пациенты с множественной миеломой. Мы уже отмечали, что в этой группе пациентов врачи ожидают самые высокие риски инвазивных пневмококковых инфекций (в основном пневмоний), в связи с комбинированным эффектом ассоциированной с миеломой гипогаммаглобулинемией и иммуносупрессивным эффектом предтрансплантационного режима. И если в течение длительного времени рекомендации по вакцинации реципиентов ГСК заключались в использовании конъюгированных вакцин через 6 месяцев после трансплантации, то в настоящее время имеется тенденция к сокращению этого срока до 3 месяцев после трансплантации [16]. Тем не менее эти рекомендации основаны на исследованиях, включающих преимущественно реципиентов аллогенных ГСК, с практически полным отсутствием убедительных данных относительно аутологичной трансплантации ГСК, в частности, в такой группе высокого риска, как пациенты с множественной миеломой. Логичным для врача является мнение, что чем раньше будет проведена вакцинация, тем большее число пациентов будет защищено от инвазивной пневмококковой инфекции в течение первого года после трансплантации. Ведь известно, что значительное число смертельных

инфекционных эпизодов (в основном пневмоний) происходит в течение первых 6 месяцев после аутологичной трансплантации у пациентов с ММ, и считалось, что иммуногенность вакцин в этот период снижена. Для понимания того, в какой момент после аутологичной трансплантации происходит восстановление иммунной системы, и она способна на адекватный иммунный ответ на определённую вакцину, был предложен иммунологический подход. Одним из компонентов для установления оптимального времени начала вакцинации являются данные о динамике восстановления иммунитета в однородных группах реципиентов ГСК. В рамках данного подхода оценивается динамика восстановления конкретных клеточных линий, связанных с иммунным ответом на ту или иную вакцину, для того чтобы получить представление об оптимальных сроках начала вакцинации.

### Иммунный ответ на пневмококковые вакцины

Невысокая иммуногенность полисахаридных пневмококковых вакцин у детей младшего возраста и взрослых с иммуносупрессией связана с Т-независимым характером иммунного ответа на данный тип вакцин. Характеристики рецепторов антител и Т-клеток у взрослых и детей младшего возраста существенно различаются. Кроме того, пневмококковые антитела ассоциированы со специфическими линиями В-клеток определённых участков селезёнки, которые, как известно, не развиты у детей в возрасте до двух лет. Поэтому сниженная или отсутствующая функциональная активность селезёнки объясняет как повышенную восприимчивость к пневмококковой инфекции у детей младшего возраста, так и у пациентов с аспленией в любом возрасте, а также и у гематологических пациентов с иммуносупрессией. Усилия исследователей по решению проблемы низкой иммуногенности полисахаридной вакцины в описанных группах привели к разработке пневмококковой конъюгированной вакцины. В рамках этой работы было установлено, что ковалентное связывание полисахарида с белковым носителем эффективно превращает Т-независимый тип полисахарида в Т-зависимый антиген, что имеет долгосрочные преимущества в иммуногенности [17]. Таким образом, пневмококковая конъюгированная вакцина, в составе которой капсульные полисахариды связаны с белком-носителем, приводит к включению Т-клеток в иммунный ответ и улучшению продукции В-клеток, повышению иммунологической памяти, а также к смене классов антител и повышению уровней IgG. Технологический процесс создания конъюгированных вакцин весьма сложен, и требует, чтобы каждый полисахарид пневмококка был индивидуально конъюгирован с белком-носителем, что, таким образом, ограничивает количество серотипов, которые могут быть включены в вакцину [17–20]. Кроме того, в экспериментальной модели исследователи продемонстрировали роль клеток

CD4+ (Th2 и Th17) в иммунном контроле инфекции, вызванной *S. pneumoniae*; а Th2 и Th17 являются субпопуляциями CD4+ Т-лимфоцитов [21,22].

Итак, иммунный ответ на вакцинацию полисахаридной пневмококковой вакциной опосредуется Т-независимым В-клеточным путём. Напротив, иммунный ответ на конъюгированную пневмококковую вакцину основан на Т-зависимой (CD4+) активации В-клеток, что должно учитываться при оценке времени восстановления иммунной системы после трансплантации ГСК у кандидатов на вакцинацию [23]. На основании этих данных было предложено обосновывать время начала вакцинации конъюгированными пневмококковыми вакцинами с позиции восстановления уровня В-клеток: NvB (наивные В-клетки) CD19+CD27-IgD+IgM+, MnSw-клетки (memory non-switched без переключения на В-клетки памяти) CD19+CD27+IgD+IgM+, MSw-клетки (memory switched с переключением на В-клетки памяти) CD19+CD27+IgD-IgM-. Также важно отслеживать динамику возвращения к нормальному уровню обоих типов дендритных клеток (DC1 и DC2) и их соотношение как факторов, ответственных за инициирование иммунного ответа на вакцинацию (антиген-презентирующие клетки) [24,25].

Вопрос абсолютного числа CD4+ клеток, необходимого для минимального иммунного ответа на конъюгированные вакцины, обсуждался в течение длительного времени, однако сегодня на основании данных, полученных у пациентов с ВИЧ, было показано, что такие пневмококковые вакцины менее эффективны у пациентов с уровнем CD4+ клеток ниже 200 клеток/мкл, при этом даже в этой когорте пациентов эффективность вакцинации составила 74% при использовании 7-валентной конъюгированной вакцины. Поэтому во многих работах принято считать, что иммунный ответ на Т-зависимые вакцины является оптимальным у пациентов с клетками CD4+ более 200 клеток/мкл, а вакцинация может быть отложена до достижения обозначенного уровня клеток CD4+ [26,27].

### Таргетные лекарственные средства и новые агенты

За очень короткое время иммунотерапия стала самой эффективной и быстрорастущей областью в онкологии. Многие онкозаболевания, которые ещё десятилетие назад считались практически приговором, сегодня уже поддаются лечению с помощью иммуномодулирующих средств. Более того, есть мнение, что с вводом в клиническую практику новых иммунопрепаратов закончится эра массовой хирургической онкологии. Значимость иммунотерапии для человечества была признана Нобелевской премией по физиологии и медицине 2018 г., присуждённой за открытие белка CTLA-4 (англ. cytotoxic T-lymphocyte-associated protein) – James P. Allison и белка/лиганда PD-1/PD-L1 (англ. programmed cell death) – Tasuku Honjo.

Злокачественные опухоли используют пути PD-1/PD-L1 или CTLA-4 для обхода иммунной системы человека, у которой, как известно, имеется выраженный противоопухолевый эффект. Разрушение этого пути с помощью целевого действия моноклональных антител может обеспечивать пациентам длительные ремиссии при различных онкологических заболеваниях. Иммунопрепараты, действующие по описанному механизму, одобрены и широко внедрены во всем мире для лечения меланомы, рака легких, уротелиального рака, плоскоклеточного рака головы и шеи, почечно-клеточного рака и лимфомы Ходжкина [28–30].

Среди новых агентов в лечении множественной миеломы выделяют ингибиторы протеасом (бортезомиб, как первый доступный препарат), иммуномодулирующие средства (леналидомид) и моноклональные антитела. Ингибиторы протеасом нового поколения (карфилзомиб и иксазомиб), иммуномодулирующие средства нового поколения (помалидомид) и моноклональные антитела (элотумаб и даратумаб) были одобрены для лечения множественной миеломы совсем недавно, в 2015–2016 гг., в то время как бортезомиб был одним из первых препаратов, вошедшим в клиническую практику чуть более десятилетия назад [31]. При этом практически у всех из приведённых новых агентов среди описанных побочных эффектов отмечаются инфекционные осложнения, и в первую очередь пневмонии, что особенно характерно для ингибиторов протеасом и иммуномодулирующих средств [32–35].

Несмотря на то, что уже имеются данные относительно профилей безопасности таргетной и иммунотерапии с точки зрения инфекционных рисков [36], до настоящего времени отсутствовало полное понимание клинической эффективности пневмококковой вакцинации у пациентов с множественной миеломой, получающих лечение новыми агентами и таргетными лекарственными средствами, в частности, ингибиторами протеасом (иксазомиб, бортезомиб) и иммуномодулирующими препаратами (леналидомид, талидомид, помалидомид). В связи с этим целью недавно опубликованного исследования была оценка клинической эффективности новой предложенной трёхдозовой схемы вакцинации 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакциной (PCV13) в отношении профилактики пневмоний у пациентов с множественной миеломой на фоне лечения новыми агентами [37]. В данном проспективном клиническом исследовании вакцинация производилась 13-валентной пневмококковой вакциной (PCV13) в соответствии с инструкцией по применению в интервалах между блоками лечения новыми агентами (бортезомиб, леналидомид, иксазомиб в сочетании или без дексаметазона). Схемы вакцинации были основаны на трех дозах пневмококковой вакцины с минимальным интервалом в 1 месяц. Введение вакцины планировалось в середине

2-недельного интервала между блоками лечения новыми агентами. В качестве первичного исхода в исследовании была принята частота клинико-радиологически подтверждённых пневмоний в течение одного года наблюдения. Основываясь на допущении, что большая часть внебольничных пневмоний в исследуемой категории пациентов вызывается *S. pneumoniae*, в исследовании ожидалось получение различий в первичной заболеваемости пневмониями несмотря на отсутствие микробиологического подтверждения этиологии в вакцинированной и не вакцинированной группах. Отметим, что известная сложность микробиологического подтверждения пневмококковых инфекций послужила основанием для определения в качестве способа оценки первичного исхода именно клинико-радиологической дихотомической точки (наличие пневмонии), что является наиболее адекватным выбором в оценке клинической эффективности метода профилактики. Всего в исследуемой группе было описано 12 случаев (33,3%) подтверждённых пневмоний с распределением между вакцинированной и контрольной группами: 3 (16,7%) и 9 (50%) соответственно ( $p = 0,037$ , точный тест Фишера). Установленная высокая частота пневмоний объясняется сочетанием иммуносупрессивного эффекта основного заболевания и ранее описанных побочных эффектов новых агентов [7,32]. В трёх случаях в контрольной группе сравнения было получено микроскопическое подтверждение грамположительных диплококков в мокроте, и только в одном случае был отмечен непосредственный рост *S. pneumoniae* на питательной среде с последующим подтверждением автоматическим бактериальным анализатором. В исследовании не было зарегистрировано ни летальных исходов, связанных с пневмониями, ни нежелательных явлений при вакцинации согласно СТСАЕ v. 4.0. Первоначальная эмпирическая антибактериальная терапия пневмоний у пациентов с множественной миеломой включала схемы, основанные на цефепиме, цефтазидиме, линезолиде на усмотрение лечащего врача. Также авторами был проведён мультивариантный анализ с использованием логистической регрессии для оценки влияния вакцинации PCV13 на риск развития пневмонии у пациентов, получающих новые препараты для лечения множественной миеломы. По его результатам, только пол, уровень креатинина крови свыше 2 мг/дл, уровень гемоглобина крови ниже 10 г/дл и вакцинация конъюгированной пневмококковой вакциной показали статистически значимые эффекты в моновариантном этапе анализа, поэтому они были включены в мультивариантный этап, где только вакцинация показала независимый защитный эффект, в то время как остальные переменные являлись зависимыми побочными факторами в исследовании. Абсолютное снижение риска развития пневмонии у пациентов, прошедших схему вакцинации против пневмококковой инфекции, составило

33,3%. Кроме того, было рассчитано число, необходимое для получения одного дополнительного благоприятного исхода при вакцинации (ЧБНЛ (число больных, которых необходимо лечить) = 3,0; 95% ДИ 1,609–22,104;  $p = 0,0571$ ).

Отметим, что ранее были опубликованы исследования о пневмококковой вакцинации при множественной миеломе, однако они имели серьезные ограничения, и в первую очередь это касалось небольшого числа пациентов с ММ и отсутствия клинической оценки эффекта вакцинации. Так, в одном из исследований была выполнена оценка титров IgG к серотипам пневмококков, что показало снижение длительности иммунного ответа на вакцинацию у пациентов с множественной миеломой по сравнению с контрольной группой (общая популяция) [38]. L. Renaud и соавт. в своем исследовании установили, что пациенты с ММ способны продемонстрировать адекватный ответ на пневмококковую вакцинацию независимо от имеющейся гипогаммаглобулинемии, с ожидаемым снижением антител непосредственно после аутологичной трансплантации ГСК [39]. В обоих приведенных в обсуждении исследованиях отсутствовали клинические данные о влиянии вакцинации на развитие пневмонии у пациентов с ММ, в то время как считается, что пневмония во многом определяет эффективность профилактической меры в реальных условиях.

В одной из актуальных опубликованных работ коллективом исследователей была выполнена оценка иммуногенности и безопасности 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины у пациентов с моноклональными гаммапатиями неясного генеза (МГНГ) [40]. В исследование были включены 22 не леченных ранее пациента с МГНГ и 15 здоровых добровольцев, сопоставимых по возрасту и полу. Все участники были вакцинированы PCV13, при этом выполнялась оценка следующих параметров: титр сывороточных специфических пневмококковых антител до и через 30 дней после вакцинации, 2) процентное содержание плазмобластов с иммунофенотипическим профилем CD19+/IgD-/CD27++, до и через 7 дней после вакцинации, 3) уровень общих сывороточных IgG, а также отдельно IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 до и через 30 дней после вакцинации. Моноклональная гаммапатия неясного генеза является результатом клональной пролиферации дифференцированных плазматических клеток, продуцирующих гомогенный иммуноглобулин или его легкую (реже – тяжелую) цепь [41]. Даже низкий уровень М-градиента у ранее здорового человека ассоциирован с повышенным риском развития множественной миеломы (ММ), макроглобулинемии Вальденстрема и других злокачественных лимфопролиферативных заболеваний [41,42]. Известно, что заболеваемость МГНГ увеличивается с возрастом, как правило, диагностируется случайно и характеризуется наличием

в сыворотке крови пациента моноклонального иммуноглобулина, М-градиента ( $< 30$  г/л). МГНГ регистрируется примерно у 3% людей старше 50 лет и вплоть до 5% у лиц старше 70 лет [43,44]. Пациенты с МГНГ отличаются в два раза повышенным риском развития инфекций при 5- и 10-летнем наблюдении в сравнении с общей популяцией [45]. По результатам исследования M. Pasiarski и соавт., вакцинация PCV13 у пациентов с МГНГ является безопасной и эффективной мерой защиты от инфекций, вызываемых *S. pneumoniae* [40]. При этом вакцинация должна проводиться как можно скорее после постановки диагноза МГНГ и более эффективна у пациентов с низкой концентрацией М-градиента. Отметим также, что концентрация М-градиента у пациентов с МГНГ может быть полезным предиктором эффективности вакцинации.

Вялотекущая множественная миелома – это бессимптомное клональное плазмоклеточное заболевание, определяемое наличием сывороточного моноклонального белка  $\geq 30$  г/л и/или от 10% до 60% клональных плазматических клеток костного мозга без признаков повреждения органов-мишеней [46]. Вялотекущая ММ отличается от МГНГ, главным образом, прогнозом, поскольку риск перехода в злокачественный процесс в течение первых 5 лет после постановки диагноза серьезно различается: 10% в год при вялотекущей ММ и 1% в год – при МГНГ [47]. Группа исследователей под руководством M. Vahuaud показала, что однократная схема вакцинации пациентов с вялотекущей ММ 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакциной является достаточно эффективной у многих пациентов, однако кратковременной. В этой связи схема вакцинации, включающая три прививки, предлагается как метод создания эффективной и устойчивой защиты против пневмококковой инфекции у пациентов с ММ [48].

Другие исследователи утверждают, что более высокие однократные дозы PCV могут формировать более длительную защиту у пациентов с иммуносупрессией. И, действительно, в недавнем исследовании с участием пожилых людей (пациенты старше 70 лет) вакцинация удвоенной дозой PCV вызвала более выраженный иммунный ответ в сравнении с вакцинацией одной дозой [49]. Такая стратегия может быть эффективна для достижения адекватной защиты от пневмококковой инфекции конъюгированной вакциной как у пациентов с вялотекущей ММ, так и у пациентов с другими формами ММ на фоне терапии новыми агентами, что и было доказано недавно опубликованными результатами клинических исследований [37]. Кроме того, у некоторых групп пациентов с иммуносупрессией рекомендовано введение PPV23 (полисахаридной 23-валентной пневмококковой вакцины) по крайней мере через два месяца после вакцинации конъюгированной



пневмококковой вакциной. Действительно, конъюгированные и неконъюгированные вакцины активируют соответственно Т-зависимый и Т-независимый типы иммунного ответа, а также увеличивают охват патогенных серотипов микроорганизма. Такая стратегия также может помочь повысить эффективность вакцинации и увеличить продолжительность иммунной защиты. С клинической точки зрения важно помнить о том, что не было обнаружено очевидной связи между иммунным ответом на пневмококковую вакцинацию и общим уровнем IgG у пациента с ММ на момент введения вакцины [50]. Это согласуется с независимыми выводами о том, что изотипы IgG могут иметь большее значение в ответе на вакцинацию, чем общий уровень IgG [51]. К примеру, J. Karlsson и соавт. показали, что общий уровень иммуноглобулинов класса G не свидетельствует о защите от пневмококков [52]. Таким образом, из этих данных видно, что клиницисты не должны полагаться на количественное определение уровня общих IgG при принятии решения о вакцинации пациентов с ММ.

С точки зрения иммунологического восстановления после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) как одного из основных методов лечения, то у пациентов с ММ было показано, что вакцинация Т-зависимыми вакцинами обоснована начиная с 60 дней после трансплантации, исходя из уровня В-клеток, Т-клеток, а также дендритных клеток [24,25]. По опубликованным данным, у пациентов с ММ после ауто-ТГСК уровень наивных В-клеток возвращался к исходному значению к 60-му дню после трансплантации, а уровень клеток CD4+ с 30-го дня поддерживался выше 200 клеток/мкл. При этом дендритные клетки (DC1 и DC2) восстанавливаются параллельно к 30-му дню после ауто-ТГСК в этой группе пациентов [25]. Вместе эти данные указывают на эффективность ранней вакцинации Т-зависимыми вакцинами у пациентов с иммуносупрессией. Таким образом, оценка иммунологического восстановления у пациентов с множественной миеломой после аутологичной HSCT может служить основой для раннего начала вакцинации (через 2 месяца после ауто-ТГСК) с помощью Т-клеточных вакцин, включая конъюгированные пневмококковые вакцины, но не ограничиваясь ими.

Одним из интересных и весьма перспективных вариантов повышения уровня защиты от пневмококковой инфекции у пациентов с показаниями к ауто-ТГСК является вакцинация их незадолго до трансплантации. В пилотном

исследовании M. Hinge и соавт. было показано, что вакцинация против *S. pneumoniae* до выполнения ауто-ТГСК является обоснованной мерой, по крайней мере, у пациентов, хорошо реагирующих на индукционную терапию множественной миеломы [53]. Возможная комбинация пре-трансплантационной вакцинации и схемы вакцинации после ауто-ТГСК требует дальнейшего изучения в клинических условиях как один из вариантов повышения защиты против пневмококковой инфекции у пациентов с ММ.

### Выводы

Дальнейшее внедрение программ вакцинопрофилактики инфекций в онкологии, гематологии и трансплантологии может послужить основой для снижения частоты жизнеугрожающих инфекционных осложнений в данной высокотехнологичной и экономически затратной области медицины. Результаты исследований демонстрируют клинический защитный эффект вакцинации конъюгированной пневмококковой вакциной в отношении риска развития пневмоний у гематологических пациентов, получающих новые таргетные агенты. Новые таргетные и иммунопрепараты уже показали блестящие результаты в лечении множественной миеломы, в то время как инфекции, особенно пневмонии, зачастую остаются нерешённой проблемой. Несмотря на возможное снижение иммунного ответа на вакцинацию во время химио- и таргетной терапии, в исследовании была доказана клиническая эффективность новой схемы вакцинации, основанной на трех прививках конъюгированной пневмококковой вакцины у пациентов с множественной миеломой.

Новым направлением является внедрение ранней вакцинации после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток по поводу ММ с учётом недавно полученных данных о динамике иммунологического восстановления у этих пациентов. Перспективной клинической и научной областью является внедрение пневмококковой вакцинации у пациентов с моноклональной гаммапатией неясного генеза и вялотекущей миеломой, ведь, действительно, вакцинация является наиболее безопасной и эффективной мерой защиты от инфекций, вызываемых *S. Pneumoniae*, у этой отягченной группы пациентов. При этом у подобных пациентов вакцинацию рекомендуется проводить как можно раньше после постановки диагноза, так как большая эффективность достигается при низких концентрациях М-градиента.

### Литература/References

1. Kamboj, M, Shah, MK. Vaccination of the stem cell transplant recipient and the hematologic malignancy patient. *Infectious Disease Clinics of North America*. 2019;33(2):593–609.
2. Meroni, PL, Zavaglia, D, Girmenia, C. Vaccinations in adults with rheumatoid arthritis in an era of new disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2018;36(2):317–328.



3. Monier, A, Puyade M., Gallego Hernanz MP, et al. Observational study of vaccination in cancer patients: How can vaccine coverage be improved? *Medicine Et Maladies Infectieuses*. 2020;50(3): 263–268. DOI:10.1016/j.medmal.2019.11.006
4. Klugman, KP, Madhi, SA, Feldman, C. HIV and pneumococcal disease. *Current opinion in infectious diseases*. 2007(20):11–15.
5. Shatz, DV. Vaccination considerations in the asplenic patient. *Expert review of vaccines*. – 2005;4(1):27–34.
6. Augustson, BM, et al. Early mortality after diagnosis of multiple myeloma: analysis of patients entered onto the United Kingdom Medical Research Council trials between 1980 and 2002—Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(36):9219–9226.
7. Blimark, C, et al. Multiple myeloma and infections: a population-based study on 9253 multiple myeloma patients. *Haematologica*. 2015;100(10):107–113.
8. Hallam, S. TEAMM Work Saves Lives in Myeloma. *HemaSphere*. 2018;2(1):E24.
9. Zarco-Márquez, S, et al. Invasive and complicated pneumococcal infection in patients with cancer. *Revista De Investigacion Clinica; Organo Del Hospital De Enfermedades De La Nutricion*. 2016;68(5):221–228.
10. Chong, PP, Avery, RK. A comprehensive review of immunization practices in solid organ transplant and hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clinical Therapeutics*. 2017; 39(8):1581–1598.
11. Langedijk, AC, et al. Long-term pneumococcal vaccine immunogenicity following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Vaccine*. 2019;37(3):510–515.
12. Palazzo, M, et al. Revaccination after Autologous hematopoietic stem cell transplantation is safe and effective in patients with multiple myeloma receiving lenalidomide maintenance. *Biology of Blood and Marrow Transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2018;24(4):871–876.
13. Cordonnier, C, et al. Immune response to the 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine after the 7-valent conjugate vaccine in allogeneic stem cell transplant recipients: results from the EBMT IDWP01 trial. *Vaccine*. 2010;28(15):2730–2734.
14. Cordonnier, C, et al. Immunogenicity, safety, and tolerability of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine followed by 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplant aged  $\geq 2$  years: an open-label study. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2015;61(3):313–323.
15. Tsigrelis, C, Ljungman, P. Vaccinations in patients with hematological malignancies. *Blood Reviews*. 2016;30(2):139–147.
16. Cordonnier, C, et al. Vaccination of haemopoietic stem cell transplant recipients: guidelines of the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *The Lancet Infectious Diseases*. 2019;19(6):E200–e212.
17. Westerink, MJ, Schroeder, HW, Nahm, MH. Immune Responses to pneumococcal vaccines in children and adults: Rationale for age-specific vaccination. *Aging and Disease*. 2012;3(1):17.
18. Black, SB, et al. Efficacy in infancy of oligosaccharide conjugate *Haemophilus influenzae* type b (HbOC) vaccine in a United States population of 61,080 children. *The Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Pediatrics Group. The Pediatric Infectious Disease Journal*. 1991;10(2):97–104.
19. Stein, KE. Thymus-independent and thymus-dependent responses to polysaccharide antigens. *The Journal of Infectious Diseases*. 1992;165(1):549–52.
20. Käyhty, H, Eskola, J. New vaccines for the prevention of pneumococcal infections. *Emerging Infectious Diseases*. 1996;2(4):289–298.
21. Mccool, TL, et al. B- and T-cell immune responses to pneumococcal conjugate vaccines: divergence between carrier- and polysaccharide-specific immunogenicity. *INFECT. IMMUN.* 1999;67:8.
22. Pletz, MW, et al. Pneumococcal vaccines: mechanism of action, impact on epidemiology and adaption of the species. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2008;32(3):199–206.
23. Jochems, SP, et al. The immunological mechanisms that control pneumococcal carriage. *PLoS pathogens*. 2017;13(12):E1006665.
24. Иммунологическое обоснование сроков вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции у пациентов с множественной миеломой после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток [Электронный ресурс]. 2020. Режим доступа: <https://medmag.bsmu.by/category68/article2983/>. Дата доступа: 08.05.2020. Immunological substantiation of the timing of vaccine prevention of pneumococcal infection in patients with multiple myeloma after autologous hematopoietic stem cell transplantation [Electronic resource]. 2020. Access mode: <https://medmag.bsmu.by/category68/article2983/>. Access date: 05/08/2020.
25. Stoma, I, et al. Immunological reconstitution as a basis for the early initiation of pneumococcal vaccination after autologous hematopoietic stem cell transplantation. *HemaSphere*. 2019;3:342–343. – DOI: 10.1097/01.HS9.0000561392.22749.84.
26. French, N, et al. A Trial of a 7-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in HIV-Infected Adults. *New England Journal of Medicine*. 2010;362(9):812–822.
27. Crum-Cianflone, NF, Wallace, MR. Vaccination in HIV-Infected Adults. *AIDS Patient Care and STDs*. 2014;28(8):397–410.
28. Gong, J, et al. Development of PD-1 and PD-L1 inhibitors as a form of cancer immunotherapy: a comprehensive review of registration trials and future considerations. *Journal for Immunotherapy of Cancer*. 2018;6(1):8.
29. Gajewski, TF, Schreiber, H, Fu, Y-X. Innate and adaptive immune cells in the tumor microenvironment. *Nature Immunology*. 2013;14(10):1014–1022.
30. Altmann, DM. A Nobel Prize-worthy pursuit: cancer immunology and harnessing immunity to tumour neoantigens. *Immunology*. 2018;155(3):283–284.
31. Chim, CS, et al. Management of relapsed and refractory multiple myeloma: novel agents, antibodies, immunotherapies and beyond. *Leukemia*. 2018;32(2):252–262.
32. Ludwig, H, et al. Prevention and management of adverse events of novel agents in multiple myeloma: a consensus of the European Myeloma Network. *Leukemia*. 2018;32(7):1542–1560.
33. Gay, F, et al. From transplant to novel cellular therapies in multiple myeloma: European Myeloma Network guidelines and future perspectives. *Haematologica*. 2018;103(2):197–211.
34. Ludwig, H, Zojer, N. Supportive care in multiple myeloma. *Best Practice & Research. Clinical Haematology*. 2007;20(4):817–835.
35. Rajkumar, S.V. Multiple Myeloma: 2018 update on Diagnosis, Risk-stratification and Management. *American journal of hematology*. 2018;93(8):981–1114.
36. Fernández-Ruiz, M, et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGIH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Introduction). *Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2018;24(2):S2–S9.
37. Stoma, I, et al. Clinical efficacy of pneumococcal vaccination in multiple myeloma patients on novel agents: Results of a prospective clinical study. *Vaccine*. 2020;38(30):4713–4716.
38. Mustafa, SS, et al. Response to PCV13 vaccination in patients with multiple myeloma versus healthy controls. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2019;15(2):452–454.
39. Renaud, L, et al. Response to pneumococcal vaccination in multiple myeloma. *Cancer Medicine*. 2019;8(8):3822–3830.
40. Pasiarski, M, et al. Immunogenicity and safety of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance - relationship with selected immune and clinical parameters. *Clinical Interventions in Aging*. 2019;14:1741–1749.
41. Babel, N, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) is associated with an increased frequency of Epstein-Barr Virus (EBV) latently infected B lymphocytes in long-term renal transplant patients. *Transplantation Proceedings*. 2004;36(9):2679–2682.
42. Tete, SM, et al. Immune defects in the risk of infection and response to vaccination in monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma. *Frontiers in Immunology*. 2014;5:257.
43. Bladé, J, et al. Pathogenesis and progression of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Leukemia*. 2008;22(9):1651–1657.
44. Kyle, RA, et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *The New England Journal of Medicine*. 2006;354(13):1362–1369.
45. Kristinsson, SY, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and risk of infections: a population-based study. *Haematologica*. 2012;97(6):854–858.
46. Rajkumar, SV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *The Lancet. Oncology*. 2014;15(12):E538–548.
47. Kyle, RA, et al. Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *The New England Journal of Medicine*. 2007;356(25):2582–2590.
48. Bahuau, M, et al. Immunogenicity and persistence of the 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV13) in patients with untreated Smoldering Multiple Myeloma (SMM): A pilot study. *Heliyon*. 2017;3(11):E00441.
49. Lode, H, et al. Dose-ranging study of a single injection of pneumococcal conjugate vaccine (1 ×, 2 ×, or 4 ×) in healthy subjects aged 70 years or older. *Vaccine*. 2011;29(31):4940–4946.
50. Thompson, MA, et al. Multiple myeloma baseline immunoglobulin g level and pneumococcal vaccination antibody response. *Journal of Patient-Centered Research and Reviews*. 2017;4(3):131–135.
51. Beers, SA, Glennie, MJ, White, AL. Influence of immunoglobulin isotype on therapeutic antibody function. *Blood*. 2016;127(9):1097–1101.
52. Karlsson, J, et al. Poor correlation between pneumococcal igg and igm titers and opsonophagocytic activity in vaccinated patients with multiple myeloma and waldenström's macroglobulinemia. *Clinical and Vaccine Immunology: CVI*. 2016;2(4):379–385.
53. Hinge, M, et al. Serologic response to a 23-valent pneumococcal vaccine administered prior to autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma. *APMIS: acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica*. 2012;120(11):935–940.

## Об авторе

- **Игорь Олегович Стома** – д. м. н. доцент, ректор учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет», Республика Беларусь, 246000, г. Гомель, ул. Ланге, 5. +375(232) 35-98-18, igor.stoma@gmail.com. ORCID 0000-0003-0483-7329.

Поступила: 01.11.2020. Принята к печати: 04.12.2020.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

## About the Author

- **Igor O. Stoma** – D.M.Sc., Associate Professor, Chancellor of educational institution «Gomel state medical university», Republic of Belarus, 246000, Gomel, Lange str., 5, Gomel state medical university. +375(232) 35-98-18, igor.stoma@gmail.com. ORCID 0000-0003-0483-7329

Received: 01.11.2020. Accepted: 04.12.2020.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

## О роли глобальных и региональных факторов в развитии эпидемического процесса антропонозных инфекций

А. А. Яковлев\*

НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Г. П. Сомова, г. Владивосток  
Тихоокеанский государственный медицинский университет, г. Владивосток

### Резюме

**Актуальность.** В современный период научные работы, в которых бы давалась детальная оценка влиянию тех или иных факторов на развитие эпидемического процесса, крайне редки. Сложившаяся ситуация во многом обусловлена тем, что недостаточно разработана методология таких исследований. Эпидемиологи не всегда четко представляют какое влияние те или иные факторы оказывают на проявления эпидемического процесса при различных инфекциях. **Цель** исследования: на примере распространения антропонозных инфекций с различным механизмом передачи дать эпидемиологическую оценку влиянию глобальных и региональных факторов на развитие эпидемического процесса и формирование эпидемиологической ситуации в регионе. **Выводы.** На базе анализа публикаций и по результатам собственных исследований автора обоснована значимость выявления факторов риска и их оценки как одного из важнейших итогов эпидемиологической диагностики. Представлена классификация факторов риска, способствующая более объективному пониманию спектра влияния каждого фактора на различные аспекты развития эпидемического процесса. На примере отдельных инфекций дана эпидемиологическая оценка факторам, потенциально способным влиять на формирование эпидемиологической ситуации в регионе. Показано, что глобально действующие факторы, видимо, преимущественно обуславливают формирование тенденции в многолетней динамике заболеваемости, тогда как факторы региональные определяют уровень заболеваемости, интенсивность ее подъема и спада в регионе.

**Ключевые слова:** эпидемический процесс, антропонозы, факторы риска, классификация, заболеваемость

Конфликт интересов не заявлен.

**Для цитирования:** Яковлев А. А. О роли глобальных и региональных факторов в развитии эпидемического процесса антропонозных инфекций. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2020;19(6):86–100. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-6-86-100>.

### On the Role of Global and Regional Factors in the Development of the Epidemic Process of Anthroponotic Infections

AA Yakovlev\*\*

Somov Institute of Epidemiology and Microbiology

Pacific State Medical University of Ministry of Health of Russia

### Abstract

**Relevance.** In the modern period, scientific works that would give a detailed assessment of the influence of certain factors on the development of the epidemic process are extremely rare. The current situation is largely due to the fact that the methodology of such studies is not sufficiently developed. Epidemiologists do not always have a clear idea of what influence certain factors have on the manifestations of the epidemic process in various infections. **Purpose of research:** The aim of the study is to give an epidemiological assessment of the influence of global and regional factors on the development of the epidemic process and the formation of the epidemiological situation in the region on the example of the spread of infections with different transmission mechanisms. **Conclusions:** Based on the analysis of publications based on the results of the author's own research and literature data, the paper substantiates the importance of identifying risk factors and evaluating them as one of the most important results of epidemiological diagnostics. A classification of risk factors is presented, which contributes to a more objective understanding of the spectrum of influence of each factor on various aspects of the development of the epidemic process. On the example of individual infections, an epidemiological assessment of the factors that can potentially influence the formation of the epidemiological situation in the region is given. It is shown that globally active factors, apparently, mainly determine the formation of trends in the long-term dynamics of morbidity, while regional factors determine the level of morbidity, the intensity of its rise and fall in the region.

**Keywords:** epidemic process, anthroponoses, risk factors, classification, morbidity

No conflict of interest declared.

**For citation:** Yakovlev AA. On the Role of Global and Regional Factors in the Development of the Epidemic Process of Anthroponotic Infections. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2020;19(6):86–100 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-6-86-100>.

\* Для переписки: Яковлев Анатолий Александрович, д. м. н., профессор, зав. лабораторией молекулярной эпидемиологии и экологии патогенных бактерий НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г. П. Сомова; профессор кафедры эпидемиологии и военной эпидемиологии Тихоокеанского государственного медицинского университета. +7 (908) 970-93-37, Yakovlev-epid@yandex.ru.

\*\* For correspondence: Yakovlev Anatoly A., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head. of Laboratory of Molecular Epidemiology and Ecology of Pathogenic Bacteria of Somov Institute of Epidemiology and Microbiology; Professor of the Department of Epidemiology and Military Epidemiology of Pacific State Medical University, Vladivostok. +7 (908) 970-93-37, Yakovlev-epid@yandex.ru. ©Yakovlev AA.

**В** 1981 г. В. Д. Беляковым с соавт. в эпидемиологическую науку было введено понятие «эпидемиологическая диагностика» (ЭД), которое в отличие от существовавшего понятия «эпидемиологический метод» в большей мере нацеливало исследователей на необходимость по итогам проведения эпидемиологического анализа давать оценку эпидемиологической ситуации и факторам (условиям), влияющим на развитие эпидемического процесса (ЭП) [1]. По мнению авторов, «... объективная оценка роли отдельных факторов природной и социальной среды в возникновении и распространении инфекций, а также факторов внутреннего развития ЭП, является отправной при назначении необходимых в конкретной эпидемиологической обстановке противоэпидемических мероприятий». Вместе с тем оценка факторов риска – это и инструмент научного анализа в системе эпидемиологической диагностики в целях оптимизации надзора за ЭП и управления им [2].

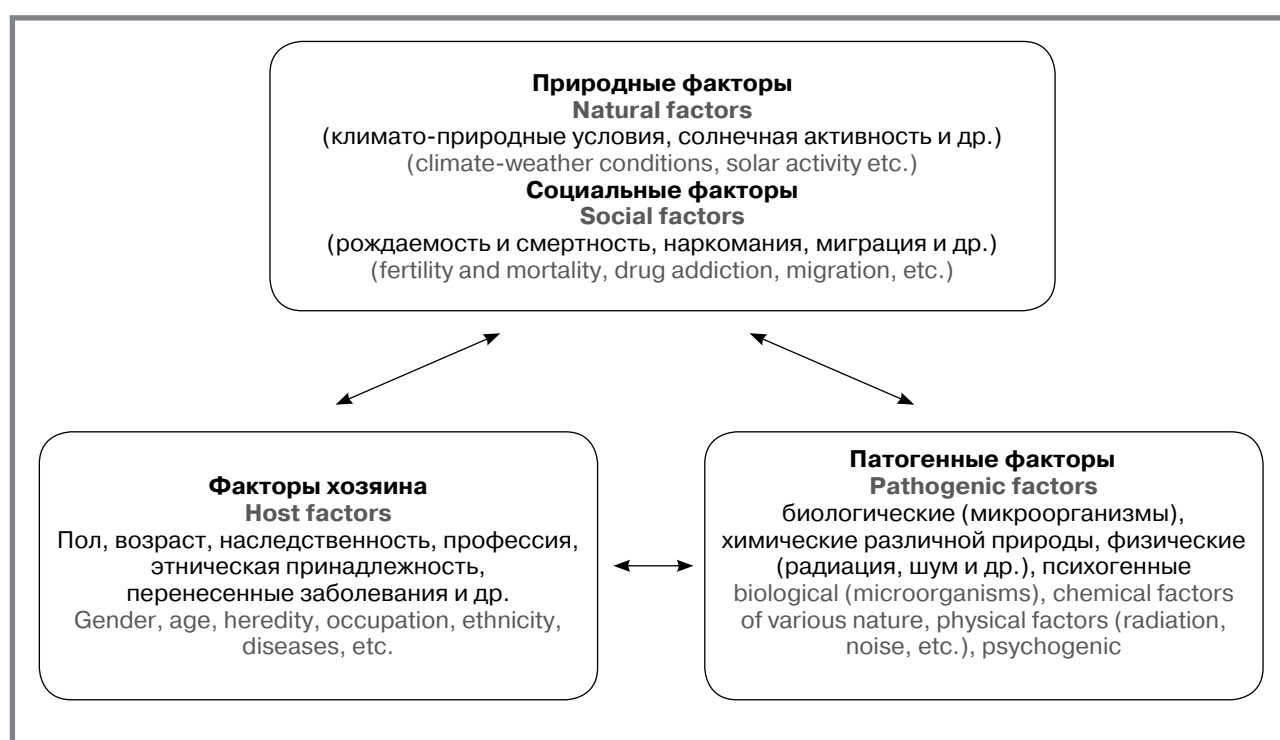
Тем не менее, и в современный период научные работы, в которых бы давалась детальная оценка влиянию тех или иных факторов на развитие ЭП, крайне редки. К сожалению, немногочисленны и теоретические изыскания по проблеме факторов риска в эпидемиологии инфекционных болезней [3–5].

Как мы полагаем, сложившаяся ситуация во многом обусловлена тем, что не разработана методология таких исследований. Подчеркнем – именно методология, а не методика. Методов сегодня много и разных, они хорошо представлены

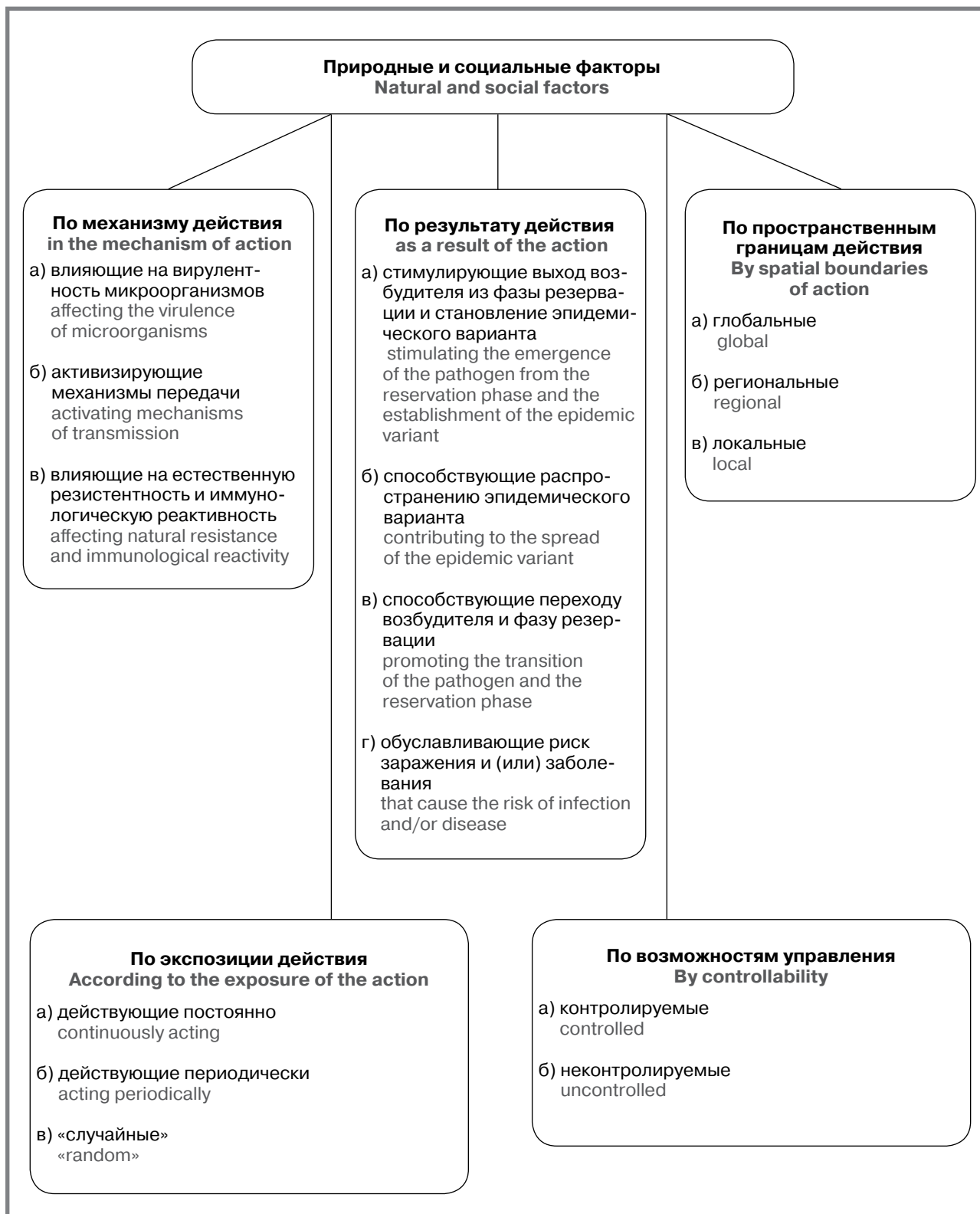
в современных руководствах и пособиях [6–8]. Под методологией мы понимаем, во-первых, какие приемы следует использовать для выявления потенциальных факторов риска и их эпидемиологической оценки, и, во-вторых, каким образом дифференцировать факторы по их значимости. Некоторые вопросы этого плана ранее были рассмотрены в наших публикациях [4,9,10]. По мнению Б. Л. Черкасского, возможности каждого фактора быть объективно оцененными весьма различны, а истинная степень их влияния на результат неизвестна [2]. Эпидемиологи не всегда четко представляют, какое влияние те или иные факторы оказывают на проявления ЭП при различных инфекциях. Поэтому в своем сообщении мы и хотели бы обратить особое внимание именно на данное обстоятельство. Важно подчеркнуть, что нами будет дана эпидемиологическая оценка влиянию факторов на эпидемический процесс только антропонозов, поскольку эпидемиология зоонозных инфекций и, тем более, сапронозов или сапрозоонозов требует других подходов к изучению.

Необходимо отметить, что возникновение любой патологии (инфекционной, неинфекционной) на 80% обусловлено взаимодействием трех групп факторов, эпидемиологическую оценку которым и следует давать по итогам проведения ЭД той или иной нозоформы. В представленной на рисунке 1 триаде факторов Енриховского–Шляхтенко, прежде всего обращает на себя внимание выделение так называемых патогенных факторов (этиология), приводящих к инфекционному или

**Рисунок 1. Взаимодействие триады факторов, формирующих патологию**  
**Figure 1. The interaction of the triad of factors that form the disease**



**Рисунок 2. Классификация факторов риска эпидемического процесса**  
**Figure 2. Classification of epidemic risk factors**



к неинфекционному заболеванию [11]. Вместе с тем возникновение заболевания невозможно без соответствующей восприимчивости организма к действию патогенных факторов. В свою очередь, и на состояние восприимчивости в момент возможного воздействия патогенного фактора влияют «факторы

хозяина», которые могут способствовать или препятствовать возникновению заболевания. По мнению В. Д. Белякова, в генофонде популяции людей заложено распределение генотипов со специфической предрасположенностью к отдельным нозологиям [12]. Однако, к сожалению, пока довольно



редки исследования по выявлению возможного влияния генетических особенностей населения на распространенность инфекции. По справедливому замечанию Б. Мак Мана с соавт., «Роль микробных агентов в инфекционной болезни считалась преобладающей над ролью генетических факторов, может быть, отчасти потому, что их важность стала очевидной раньше, но прежде всего потому, что гораздо легче контролировать водоснабжение и истреблять насекомых-переносчиков, чем произвести отбор генетически резистентного населения» [13].

В свою очередь факторы среды обитания (природные и социальные), во-первых, определяют возможность встречи патогенного фактора с макроорганизмом (например, внутривенное употребление наркотиков при заражении гепатитами В или С), и во-вторых, если эта встреча уже состоялась, активизируют или тормозят развитие процесса формирования как отдельного заболевания, так и уровня заболеваемости населения в целом. Поэтому применительно к эпидемиологии инфекционных болезней Б. Л. Черкасский вполне обоснованно называет природные и социальные факторы предпосылками активизации ЭП и акцентирует внимание эпидемиологов на необходимости их своевременного выявления. При этом не следует смешивать факторы передачи (главные составляющие механизма передачи) с природными или социальными факторами, которые могут полностью блокировать или, напротив, стимулировать ЭП [14].

Собственные наблюдения и анализ данных литературы обусловили необходимость более объективного понимания спектра влияния каждого фактора на различные аспекты развития ЭП, разработки соответствующей классификации (рис. 2) [4]. В классификации нами предпринята попытка объединить различные варианты возможной группировки факторов риска, предлагаемые, в частности, В. Д. Беляковым с соавт. и Б. Л. Черкасским [1,2].

В основу классификации положены как уже известные, так и предлагаемые нами подходы. В частности, как мы уже отмечали выше, природные и социальные факторы осуществляют возможность взаимодействия гетерогенных популяций паразита и хозяина, а если оно состоялось, регулируют вероятные проявления ЭП, возникающих вследствие этого. Такой подход соответствует мнению В. Д. Белякова с соавт., что «... социальные и природные элементы – вход в паразитарную систему (в терминах кибернетики), а выход – проявления ЭП, которые зависят от входа и законов поведения паразитарной системы» [15]. В этой связи нам представляется важной возможность объединения различных факторов по механизму их воздействия на паразитарную систему. К такому следует отнести факторы, влияющие на вирулентность микроорганизмов, активизирующие механизм передачи, влияющие на резистентность как отдельных индивидуумов, так и степень

восприимчивости популяции в целом, а также обуславливающие занос эпидемического для данного коллектива варианта возбудителя.

С группировкой факторов по механизму действия тесно связано их выделение по результату влияния на ЭП: факторы, способствующие выходу возбудителя из фазы резервации и обуславливающие становление эпидемического варианта; содействующие распространению возбудителя; влияющие на переход возбудителя в фазу резервации; определяющие риск заражения и/или заболевания. Вполне понятно, что время действия тех или иных факторов на паразитарную систему неодинаково, поэтому выделяют постоянно, периодически действующие и «случайные» факторы. При этом необходимо учитывать и возможные границы действия фактора, что позволяет выделить локальные, т. е. действующие на уровне коллектива или семьи факторы; региональные, формирующие заболеваемость в районе, городе, крае, и глобальные, действующие в масштабах страны или даже планеты в целом. Проводимые исследования свидетельствуют о том, что только влияние глобальных факторов носит устойчивый характер, определяя тенденцию в многолетней динамике заболеваемости, однако их природа пока остается дискуссионной [1,16].

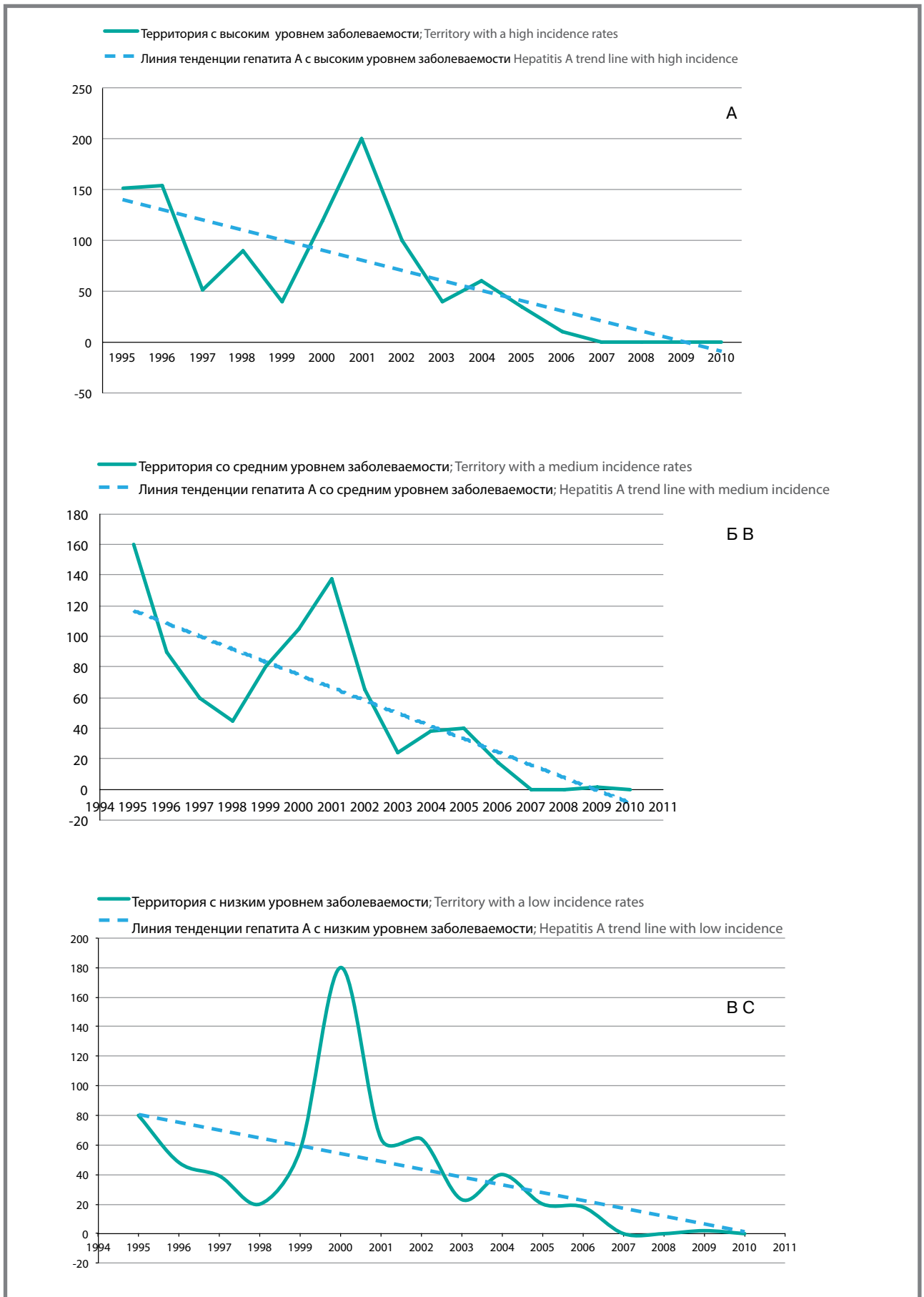
Все факторы можно разделить на контролируемые в настоящее время противоэпидемическими средствами, методами и не поддающимися контролю.

В представленной классификации мы учитывали лишь эффект предполагаемого стимулирующего действия факторов на ЭП. Однако следует помнить, что наряду с факторами, активизирующими его развитие, существуют и ингибирующие. Возможное влияние последних на ЭП известно еще в меньшей степени. Несомненно, что при дальнейшем изучении механизмов развития ЭП будут предложены и другие принципы группировки всего многообразия факторов риска. Вместе с тем мы полагаем, что предлагаемая нами классификация позволит исследователям более всесторонне оценить потенциальные возможности воздействия на ЭП каждого выявляемого фактора риска.

В представленной работе нами будет рассмотрено влияние глобальных и региональных факторов на развитие ЭП, ибо от понимания их роли зависит адекватная оценка эпидемиологами складывающейся эпидемиологической ситуации в регионе и то, в какой мере она обусловлена противоэпидемической деятельностью.

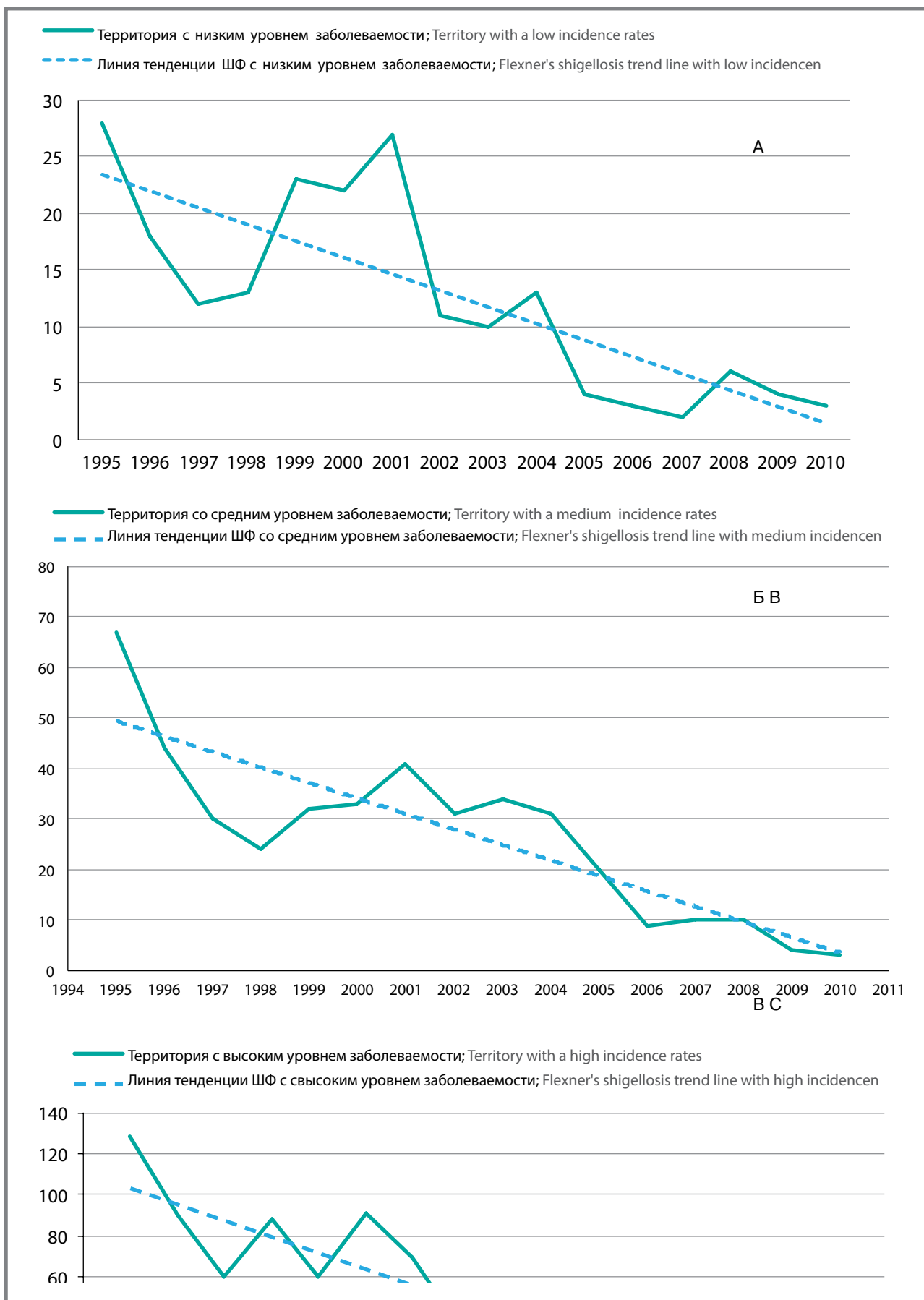
Наиболее глубокие и обстоятельные исследования этого плана на модели разных групп антропонозных инфекций проведены А. Я. Миндлинной в собственных работах и с соавт., обобщивших и проанализировавших огромный массив данных по многолетней динамике ЭП, что позволяет адекватно оценить влияние глобальных факторов на ЭП [17–19]. В частности, установлено,

**Рисунок 3. Динамика заболеваемости вирусным гепатитом А на территориях Приморского края с высоким (А), средним (Б) и низким (В) уровнем заболеваемости (в показателях на 100 тыс. населения)**  
**Figure 3. Dynamics of the incidence of viral hepatitis A in the territories of the Primorye Territory with high (A), medium (B) and low (C) incidence rates (in terms of per 100 ths population)**



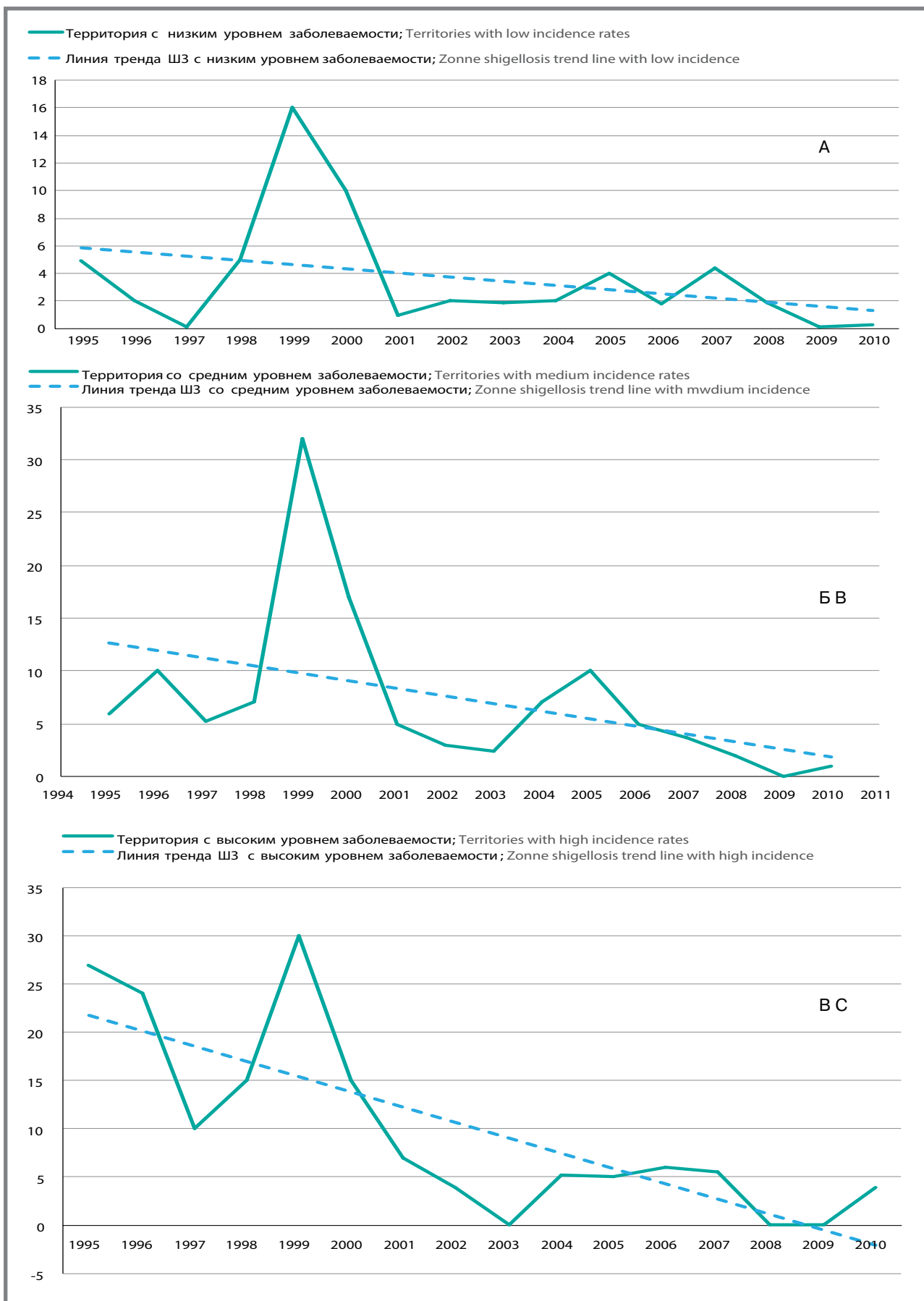
**Рисунок 4. Динамика заболеваемости шигеллезом Флекснера на территориях Приморского края с высоким (А), средним (Б) и низким (В) уровнем заболеваемости (в показателях на 100 тыс. населения)**

**Figure 4. Dynamics of the incidence of Flexner's shigellosis in the territories of the Primorye Territory with high (A), medium (B) and low (C) incidence rates (in terms of per 100 ths population)**



**Рисунок 5. Динамика заболеваемости шигеллезом Зонне на территориях Приморского края с высоким (А), средним (Б) и низким (В) уровнем заболеваемости (в показателях на 100 тыс. населения)**

**Figure 5. Dynamics of the incidence of Zonne shigellosis in the territories of the Primorye Territory with high (A), medium (B) and low (C) incidence rates (in terms of per 100 ths population)**





что многолетняя динамика заболеваемости ветряной оспой (инфекции с аэрозольным механизмом передачи, в отношении которой не проводится массовая вакцинация) в разных федеральных округах нашей страны оказалась практически синхронной. При этом уровень заболеваемости ею на разных территориях, обращая на это особое внимание, существенно отличался. Динамика заболеваемости коклюшем, нозологии из той же группы антропонозов, но в отношении которого давно проводится вакцинация, и, казалось бы, организация прививочного дела среди детского населения в зависимости от региона должна была повлиять на тенденцию в динамике заболеваемости, тем не менее, опять-таки, как показала автор, при разном ее уровне динамика заболеваемости синхронна.

Проведенное А. Я. Миндлинной сравнение динамики заболеваемости различными инфекциями на территориях ЦФО и ДФО – контрастных по своему географическому и социально-экономическому положению округам, в частности показало, что и уровень заболеваемости, и тенденции в динамике заболеваемости ветряной оспой в анализируемых регионах существенно не отличаются. Вместе с тем при разном уровне заболеваемости гепатитом А (ГА) – инфекцией с фекально-оральным механизмом передачи – тенденции в многолетней ее динамике на рассматриваемых территориях оказались практически тождественны. Аналогичные результаты получены и при оценке многолетней динамики заболеваемости шигеллезами. Выявленную автором однонаправленную тенденцию к снижению заболеваемости указанными кишечными инфекциями невозможно объяснить с традиционных позиций о разной активности механизма передачи. Сложно предположить, что на различных территориях РФ стала практически синхронно улучшаться санитарно-гигиеническая ситуация как в отношении риска реализации водного, так и пищевого путей передачи. При этом тенденции в динамике заболеваемости ротавирусной инфекцией, тоже относящейся к кишечной группе, на разных территориях носят однонаправленный характер. Но в отличие от ГА и шигеллез ее тенденция имеет совершенно противоположную направленность, хотя механизм передачи, а соответственно и факторы передачи, по существу одни и те же. Поскольку автором выявлена однонаправленная тенденция в динамике заболеваемости анализируемыми инфекциями на разных территориях, то, следовательно, можно полагать, что она обусловлена глобально действующими факторами (или фактором).

В завершении оценки влияния глобально действующих факторов на ЭП инфекций с фекально-оральным механизмом передачи, приведем результаты наших исследований по анализу динамики заболеваемости ГА и шигеллезами в Приморском крае в зависимости

от сложившегося на разных его административных территориях уровня заболеваемости [20]. Как показано на рисунках 3–5, независимо от того, какой регистрировался уровень заболеваемости, направление тенденции на рассматриваемых территориях была практически одинаковым и совпадало с тенденцией в динамике заболеваемости и в целом по России (рис. 6, 7).

Весьма убедительные данные о влиянии глобальных факторов на ЭП были нами получены при проведении исследований в области морской эпидемиологии [21]. В частности, анализ многолетней динамики заболеваемости респираторной стрептококковой инфекцией (РСИ) моряков, выявленной у них в ходе длительных рейсов в различных районах Мирового океана и на берегу, показал, что линии ее многолетней тенденции оказались практически синхронными (рис. 8).

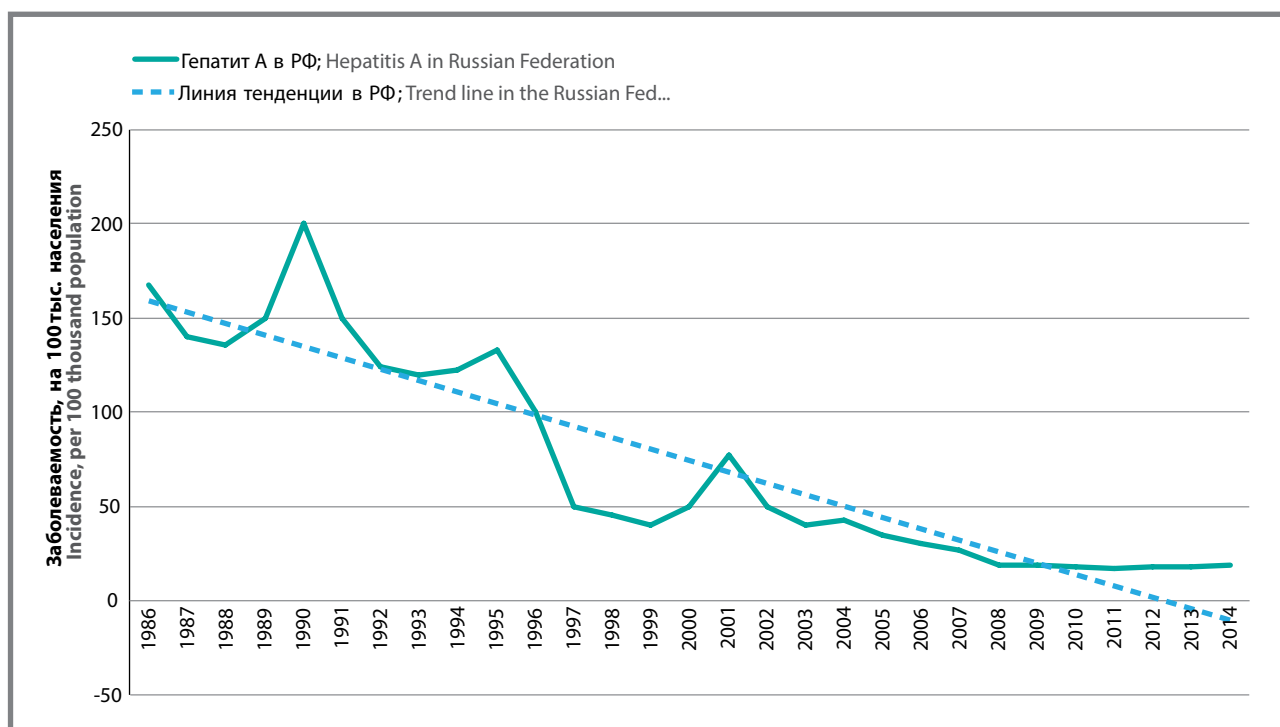
Наряду с инфекциями, распространяющимися с помощью аэрозольного и фекально-орального механизмов передачи, ведущая роль глобальных факторов в развитии ЭП прослеживается и на примере инфекций с гемоконтактным механизмом передачи. Так, проводимые нами эпидемиологические исследования на Крайнем Севере и юге Дальнего Востока [22,23], территориях, контрастных по своим климато-географическим и социально-экономическим характеристикам, позволили, в частности, установить, что конфигурация кривых, отражающих многолетнюю динамику заболеваемости ВИЧ-инфекцией в Республике Саха (Якутия) (РС (Я)), Приморском крае (ПК), в целом по ДФО и России, оказалась весьма похожей (рис. 9).

К сожалению, в доступной иностранной литературе мы не нашли публикаций, позволяющих нам оценить роль глобальных факторов на примере исследований, проведенных за рубежом. Тем не менее, в статье И. А. Васильевой с соавт. нам встретились данные, свидетельствующие о роли глобального фактора на примере туберкулеза (рис. 10) при оценке его динамики заболеваемости в нашей стране и странах Европейского союза [24].

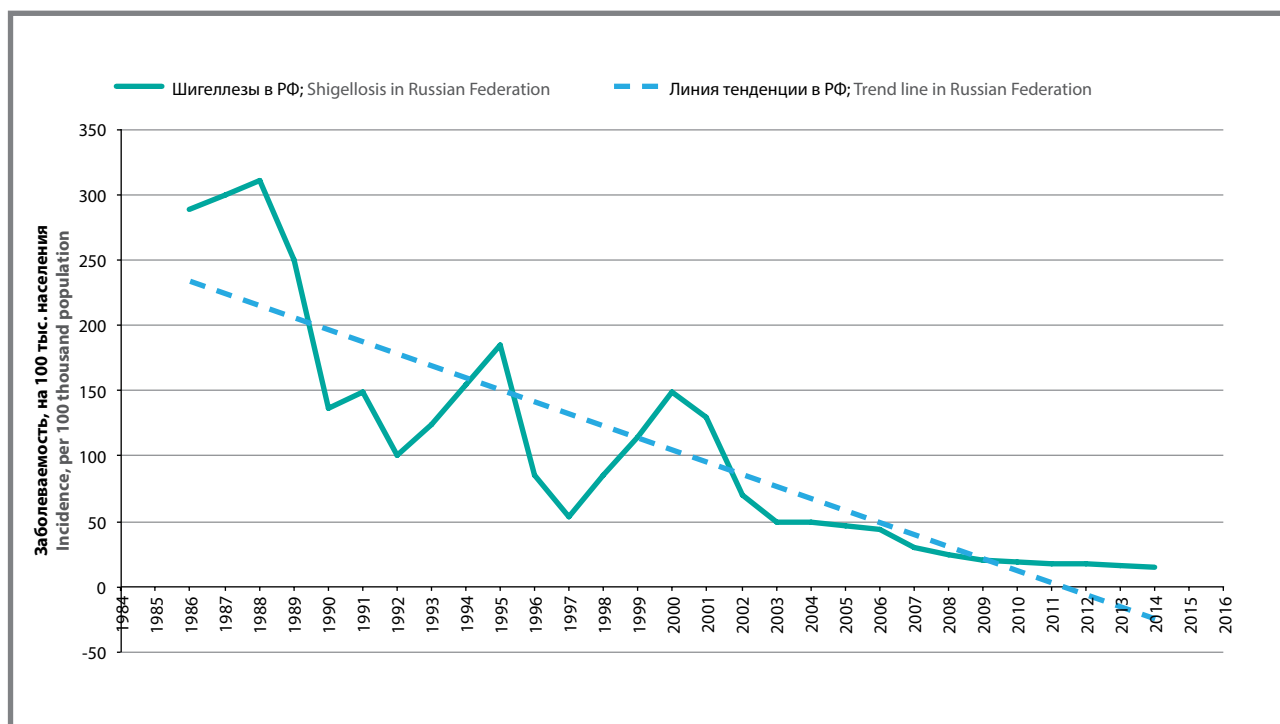
Проводимые исследования позволили А. Я. Миндлинной с соавт. сформулировать концепцию универсальности проявлений ЭП при разных инфекциях на разных территориях [19]. Суть концепции соответствует и выводам нашего известного ученого-эпидемиолога В. Н. Ягодинского, считавшего, что проявления ЭП на конкретных территориях являются отражением глобально развивающегося ЭП, а одновременный рост заболеваемости на разных территориях характерен для инфекций, возбудитель которых постоянно циркулирует на больших территориях и повсеместно распространен среди населения [25].

Как мы уже указывали выше, природа глобального фактора остается дискуссионной. Глобальный фактор – фактор, действующий на разных территориях в один временной период, что, собственно,

**Рисунок 6. Динамика заболеваемости гепатитом А населения Российской Федерации (на 100 тыс. населения)**  
**Figure 6. Dynamics of hepatitis a incidence in the population of the Russian Federation (per 100 ths population)**



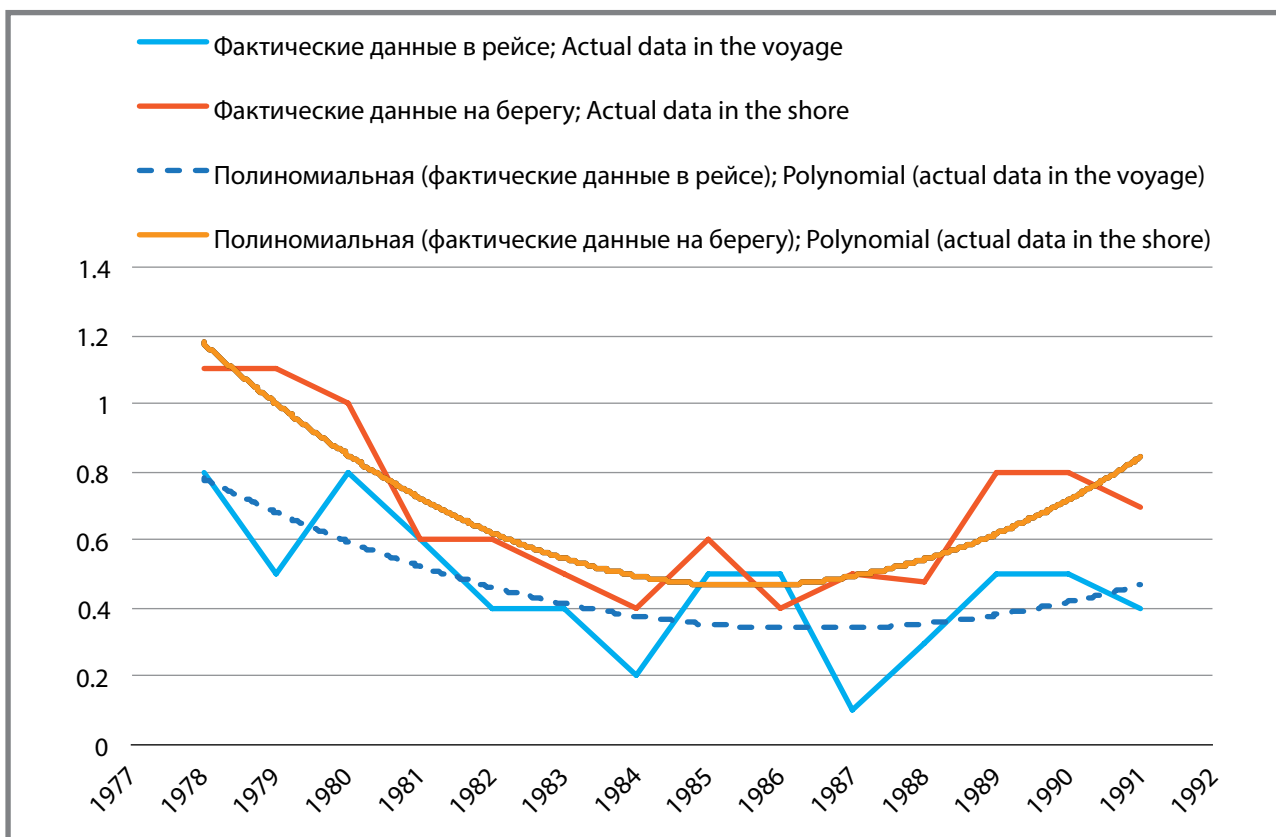
**Рисунок 7. Динамика заболеваемости шигеллезом населения Российской Федерации (на 100 тыс. населения)**  
**Figure 7. Dynamics of shigellosis incidence in the population of the Russian Federation (per 100 ths population)**



и обуславливает формирование синхронности в развитии ЭП на этих территориях. В качестве кандидата на роль глобальных факторов в литературе, например, рассматривается демографическая структура населения [26]. Как показывают и наши исследования, данный фактор имеет важное

значение в формировании того или иного ординарного уровня заболеваемости в регионе [20]. Однако сам этот фактор подвержен влиянию экономических, политических, религиозных, культурологических и других условий, поэтому его воздействие на ЭП не может быть устойчивым и, соответственно,

**Рисунок 8. Динамика заболеваемости РСИ моряков в рейсе и на берегу (в показателях на 1000 работающих)**  
**Figure 8. Dynamics of the incidence of respiratory streptococcal infection seafarers on the voyage and on shore (in terms of indicators per 1000 employees)**



**Таблица 1. Факторы риска, детерминирующие эпидемический процесс туберкулеза в Приморском крае и Республике Саха (Якутия)**

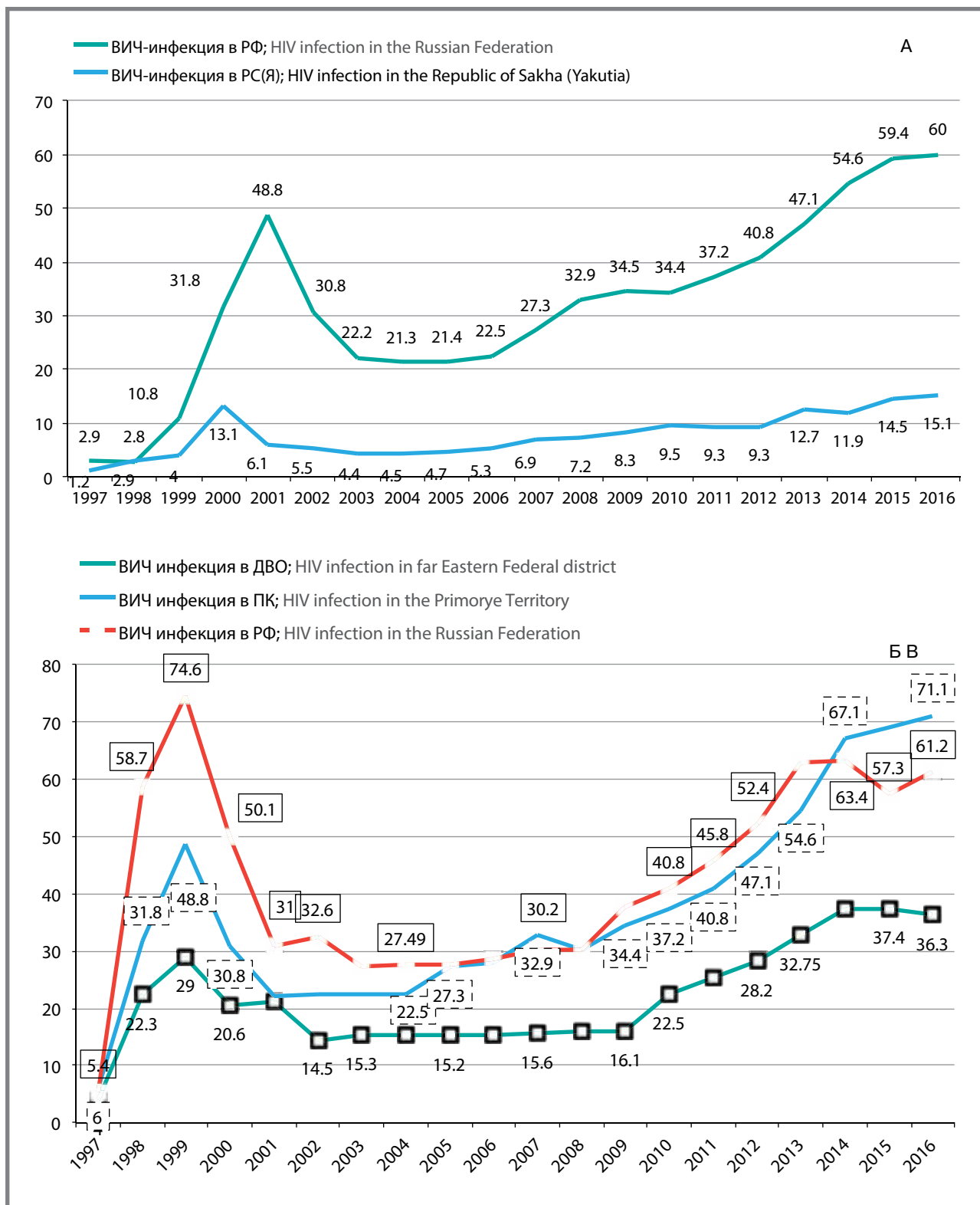
**Table 1. Risk factors that determine the epidemic process of tuberculosis in the Primorye Territory and the Republic of Sakha (Yakutia)**

№	Фактор Factor	Туберкулез в Якутии Tuberculosis in the Republic of Sakha (Yakutia)	Туберкулез в Приморском крае Tuberculosis Primorye Territory
1	Интенсивность развития эпидемического процесса ВИЧ-инфекции The intensity of the development of the epidemic process of HIV infection	+	++
2	Тенденция к росту сочетанных форм ВИЧ/туберкулез An upward trend in the combined forms of HIV/tuberculosis	+	++
3	Структура популяции микобактерий туберкулеза (МБТ) по генотипам The structure of the population of mycobacterium tuberculosis (MBT) by genotypes	+	++
4	Активность циркуляции штаммов МБТ с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) Circulation activity of multidrug-resistant (MDR) MBT strains	++	+
5	Особенности иммунологического реагирования на вакцинопрофилактику туберкулеза новорожденных в зависимости от их этнической принадлежности Features of the immunological response to vaccine prophylaxis of tuberculosis in newborns depending on their ethnicity	+	-
6	Наличие пенитенциарных учреждений Presence of penitentiary institutions	+	+
7	Миграция населения Population migration	++	+
8	Организация противотуберкулезной деятельности Organization of anti-tuberculosis activities	++	+

Примечание: ++ – фактор активно действующий, + – фактор слабо действующий, – фактор не действующий.  
 Note: ++ – an active factor, + – a weakly acting factor, – an inactive factor.

**Рисунок 9. А. Динамика заболеваемости ВИЧ-инфекцией в Республике Саха (Якутия), Б. в Приморском крае, ДФО и РФ (на 100 тыс. населения)**

**Figure 9. A. Dynamics of HIV infection in the Republic of Sakha (Yakutia), B. Primorye Territory, Far Eastern Federal District and the Russian Federation (per 100 ths population)**



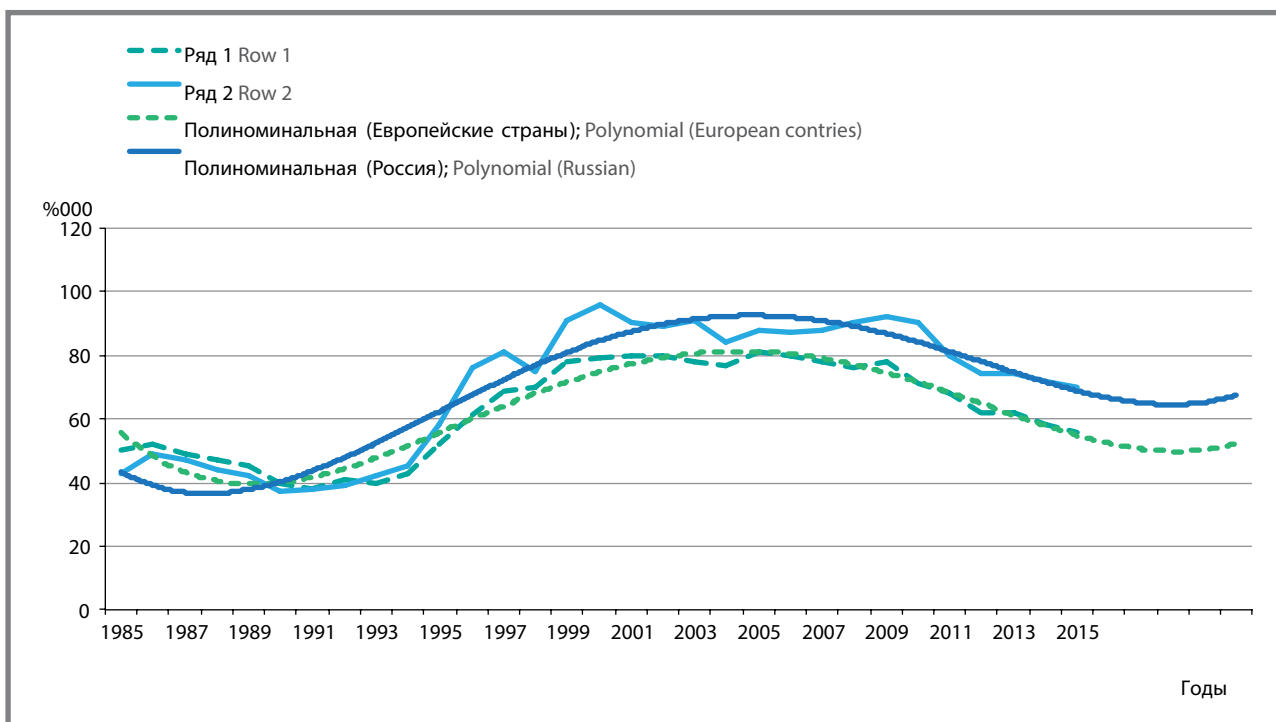
влияние демографического фактора на формировании той или иной тенденции в многолетней динамике заболеваемости одновременно на разных территориях, как мы полагаем, не сказывается. Вообще сложно себе представить какое-либо социальное явление, одновременно активизирующее

или тормозящее развитие ЭП на обширных территориях или тем более в планетарном масштабе.

К весьма значимым кандидатам на роль глобального фактора ряд исследователей относят влияние на ЭП космотеллурических явлений (солнечная активность, магнитное поле Земли и т. д.)

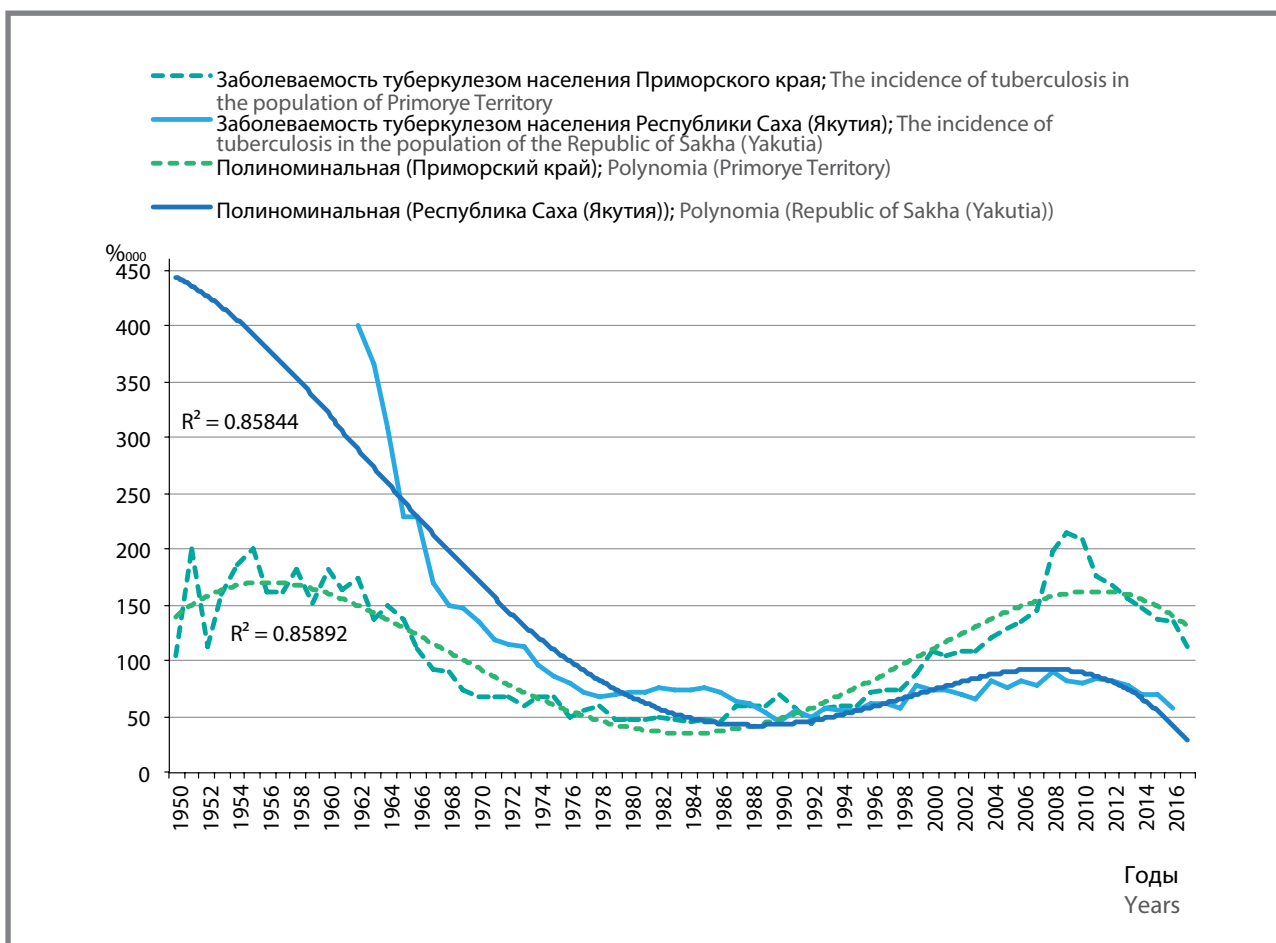
**Рисунок 10. Динамика заболеваемости туберкулезом в Европейском регионе и Российской Федерации (на 100 тыс. населения)**

**Figure 10. Dynamics of tuberculosis incidence in the European region and the Russian Federation (per 100 ths population)**



**Рисунок 11. Динамика заболеваемости туберкулезом в Республике Саха (Якутия) и Приморском крае (на 100 тыс. населения)**

**Figure 11. Dynamics of tuberculosis incidence in the Republic of Sakha (Yakutia) and Primorye Territory (per 100 ths population)**





[27–29]. Об их значении замечательно писал в своих трудах основоположник космического естествознания А. Л. Чижевский [30].

Однако современные данные многолетнего эпидемиологического мониторинга большинства инфекций пока не позволяют достоверно судить о влиянии космотеллурических явлений на динамику ЭП [8]. Кроме того, существенным возражением, по нашему мнению, служит и то обстоятельство, что эти явления, в частности солнечная активность, одновременно воздействуют на паразитарную систему самых разных инфекций, однако цикличность ЭП при различных нозоформах и соответственно тенденции в многолетней динамике заболеваемости, как правило, не совпадают [10].

Важно подчеркнуть, что паразитарные системы отдельных инфекций существуют не изолированно, а являются одной из составляющих биогеоценоза в целом [31]. По мнению И. И. Шмальгаузена [32], крупного отечественного ученого-биолога XX века, «...именно биогеоценоз выступает по отношению ко всем составляющим его популяциям видов как управляющее устройство». Поэтому, как показывают наши исследования [31], можно полагать, что тенденции в динамике заболеваемости отдельных нозоформ, трансформация структуры инфекционной патологии в разные временные периоды и другие проявления эпидемического процесса обусловлены процессами саморегуляции паразитарных систем в биогеоценозе.

И в заключение – о роли региональных факторов. Их влияние нами рассмотрено на модели эпидемиологии туберкулеза ДФО (Приморский край и Якутия). Так, уровень заболеваемости туберкулезом в Приморье в современный период один из самых высоких в РФ (в среднем более 120 просантимиль), тогда как в Якутии, напротив, один из самых низких (менее 80 просантимиль) [22,23]. В таблице 1 приведена сравнительная оценка факторов, определяющих формирование эпидемиологической ситуации в указанных регионах. Факторы выявлены на основании анализа данных литературы и результатов наших исследований [6,22,23]. В частности, многие исследователи как в нашей стране, так и за рубежом сходятся во мнении, что ведущую роль в формировании того или иного уровня заболеваемости туберкулезом населения региона в современный период играют такие факторы, как распространенность ВИЧ-инфекции и превалирование в структуре популяции микобактерий туберкулеза (МБТ) на разных территориях семейства Beijing, (генотип «Пекин»), характеризующегося большей вирулентностью, трансмиссивностью и устойчивостью к антибиотикам [33–35].

В этой связи следует подчеркнуть, что проведенные нами исследования [23] показали (см. табл. 1), что в Якутии ВИЧ-инфекция в настоящее время не оказывает существенного влияния на интенсивность ЭП туберкулеза, а генотип «Пекин» распространен в популяции населения значительно реже, чем на других территориях РФ и, в частности, в Приморском крае. В то же время в Приморском крае эпидемия ВИЧ-инфекции оказывает выраженное влияние на интенсивность ЭП туберкулеза, к тому же и в структуре генотипов МБТ доминирует «Пекин» [22,36]. Вместе с тем в РС(Я), в отличие от Приморья, существенное влияние на развитие ЭП оказывает миграционный фактор и несколько меньшее – особенности качества и эффективности вакцинопрофилактики туберкулеза среди различных этнических групп населения [37]. Нивелирующее влияние на негативное действие отдельных факторов оказывает высокая организация противотуберкулезной деятельности в регионе [32].

В дополнение к изложенному заметим, что наши исследования позволили прийти к заключению, что ЭП туберкулеза, видимо, характеризуется цикличностью (рис. 11) [33]. Первый циклический подъем заболеваемости пришелся на 50-е гг. прошлого столетия. Следующий подъем заболеваемости на рассматриваемых территориях начался примерно в одни и те же годы (конец 80-х – начало 90-х прошлого столетия). Однако в Республике Саха (Якутия), в отличие от Приморского края, показатели заболеваемости не достигли более высокого уровня 50-х гг. прошлого столетия, что, как мы полагаем, свидетельствует о том, что активность регионально действующих в республике факторов снизила силу влияния факторов глобально действующих, которые определяют тенденцию в динамике заболеваемости.

Таким образом, суммируя все вышеизложенное, можно прийти к заключению, что глобально действующие факторы (или фактор), видимо, преимущественно обуславливают формирование тенденции в многолетней динамике заболеваемости, тогда как факторы региональные определяют уровень заболеваемости, интенсивность ее подъема и спада в регионе.

Нацеленность на выявление факторов риска и оценка их влияния на формирование уровня заболеваемости способствует ориентации эпидемиолога на более обоснованный и целенаправленный выбор мероприятий по изысканию мер с максимально возможным нивелированием их влияния на ЭП. Именно такой подход к профилактике в полной мере соответствует основополагающим направлениям закона «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения России».

## Литература

1. Беляков В. Д., Дегтярев А. А., Иванников Ю. Г. Качество и эффективность противозидемических мероприятий. Ленинград: Медицина; 1981.
2. Черкасский Б. Л. Риск в эпидемиологии. Москва: Практическая медицина; 2007.
3. Гундаров Н. А., Глазунов Н. С., Лисицин В. Ю. и др. Методологические проблемы учения о факторах риска с позиций профилактической медицины. Вестник

- АМН СССР. 1988;12:34–41.
4. Яковлев А. А. К дискуссии о причине, условиях и механизме формирования заболеваемости. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы.* 2013;4:39–44.
  5. Савилов Е. Д., Шугаева С. Н., Брико Н. И., Колесников С. И. Риск – базовая концепция эпидемиологии. *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2019;74(1):54–60. doi:10.15690/vramn1006.
  6. Беляков В. Д., Семенов Т. А., Шрага М. Х. Введение в эпидемиологию инфекционных и неинфекционных заболеваний человека. Москва: Медицина; 2001.
  7. Власов В. В. *Эпидемиология: учеб. пособие для вузов.* М.: ГЭОТАР-МЭД; 2004.
  8. Зуева Л. П., Еремин С. Р., Асланов Б. И. *Эпидемиологическая диагностика.* Санкт-Петербург: ООО Издательство ФОЛИАНТ; 2009.
  9. Колпаков С. Л., Яковлев А. А. О методологии оценки эпидемиологической ситуации. *Эпидемиология и инфекционные болезни.* 2015;20(4):34–39. Яковлев А. А. Опыт применения дифференциального диагноза в эпидемиологической диагностике инфекционных болезней. *Эпидемиология и инфекционные болезни.* 2016;5:280–286. doi: 10.18821/1560-99529-20016-21-5-280-285.
  10. Шляхтенко Л. И., Лялина Л. В., Лебедев А. И., Першин С. С. *Основы эпидемиологии и эпидемиологическая диагностика неинфекционных болезней.* Под ред. Шляхтенко Л. И. Учебно-методическое пособие для врачей. Санкт-Петербург; 1994.
  11. Беляков В. Д. Эволюция структуры медицинской науки и ее отражение в системе медицинского образования: Актовая речь. М.: 1989.
  12. Мак Ман Б., Пью Т., Ипсен Д. Применение эпидемиологических методов при изучении неинфекционных заболеваний. М.: Медицина; 1965.
  13. Черкасский Б. Л. *Эпидемиологический метод: лекция.* М.: 1999.
  14. Беляков В. Д., Голубев Д. Б., Каминский Г. Д., Тец В. В. Саморегуляция паразитарных систем. Москва: Медицина; 1987.
  15. Кикун П. Ф., Гельцер Б. И. Экологические проблемы здоровья. Владивосток: Дальнаука; 2004.
  16. Миндлина А. Я. Эпидемиологические особенности антропонозных инфекций с разным механизмом передачи и различной степенью управляемости на современном этапе. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика.* 2012;4(65):42–48.
  17. Миндлина А. Я. Направления оптимизации эпидемиологического надзора за антропонозными инфекциями в современных условиях. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* 2013;3(70):17–23.
  18. Брико Н. И., Миндлина А. Я., Полибин Р. В. Универсальность изменений в проявлениях эпидемического процесса антропонозных инфекций за последние десятилетия. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии.* 2015;5:12–20.
  19. Яковлев А. А., Чекунина С. Н., Колпаков С. Л. Эпидемиологическая оценка факторов, детерминирующих эпидемический процесс гепатита А и шигеллез (на модели Приморского края). Владивосток: Медицина ДВ; 2020.
  20. Яковлев А. А., Колпаков С. Л. Стрептококковые инфекции у моряков (морская эпидемиология). Владивосток: Медицина ДВ; 2013.
  21. Яковлев А. А., Поздеева Е. С., Корнилов М. С., Яковлев М. А. Интеграционный подход к изучению заболеваемости туберкулезом и ВИЧ-инфекцией населения Приморского края. *Туберкулез и болезни легких.* 2017;95(2):33–39. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-2-33-39>.
  22. Яковлев А. А., Бурнашова Л. С., Жданова С. Н. Интеграционная эпидемиология туберкулеза и ВИЧ-инфекции на модели Республики Саха (Якутия). Владивосток: Медицина ДВ; 2017.
  23. Саха (Якутия). Владивосток: Медицина ДВ; 2017.
  24. Васильева И. А., Беллинский Е. М., Борисов С. Е., и др. Заболеваемость, смертность и распространенность как показатель бремени туберкулеза в регионах ВОЗ, странах мира и в Российской Федерации. Ч.1. Инцидентность и превалентность туберкулеза. *Туберкулез и болезни легких.* 2017;95(6):9–21. doi:10.21292/2075-1230-2017-95-6-9-21.
  25. Ягодинский В. Н. Динамика эпидемического процесса. Москва: Медицина; 1977.
  26. Герасимов А. Н., Миндлина А. Я., Полибин Р. В. Демографическая структура населения и динамика заболеваемости антропонозными инфекционными болезнями. *Вестник Российской АМН.* 2010;(11):34–37.
  27. Васильев Н. В., Богинич Л. Ф. Влияние магнитных полей на процессы инфекции и иммунитета. Томск: Изд-во Томского ун-та, 1973.
  28. Кострюкова Н. К., Карпин В. А., Гудков А. Б. Влияние гелиогеофизических факторов на инфекционный процесс. *Сибирский медицинский журнал.* 2004;(8):5–8.
  29. Минеев А. М., Беллюстин Н. С. Прогнозирование заболеваемости шигеллезами и влияние солнечной активности на эпидемический процесс. *Журн. микробиол.* 2006;(2):18–20.
  30. Чижевский А. Л. Земное эхо солнечных бурь. М.: Мысль, 1973.
  31. Яковлев А. А., Поздеева Е. С. О возможных механизмах саморегуляции паразитарных систем в биоценозе. *Вестник РАМН.* 2018;73(3):184–194. doi: 10.15690/vramn880.
  32. Шмальгаузен И. И. *Кибернетические вопросы биологии.* Новосибирск: Наука; 1968.
  33. Corbett, E.L., Watt C.J., Walker N., et al. The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic. *Archives of Internal Medicine.* 2003;163:1009–1021.
  34. Савилов Е. Д., Синьков В. В., Озарков О. Б. Пекинский генотип *Mycobacterium tuberculosis*. *Эпидемиология и инфекционные болезни.* 2010;(4):50–53.
  35. Нечаев В. В., Иванов А. К., Яковлев А. А. и др. Эпидемиология социально-значимых инфекций. Факторы риска летальных исходов. *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2018;3(73):68–71. <https://doi.org/10.17238/PmJ1609-1175.2018.3.68-71>
  36. Хромцова П. А., Корнилов М. С., Жданова С. Н. и др. Выявление эпидемических субтипов генотипа Beijing *Mycobacterium tuberculosis*, циркулирующих в Приморском крае. *Acta Biomedica Scientifica.* 2018; 3(5):154–158. <https://doi.org/10.29413/ABS.2018-3.5.23>.
  37. Бурнашова Л. С., Яковлев А. А. Оценка качества вакцинации против туберкулеза в различных этнических группах населения Республики Саха (Якутия). *Туберкулез и болезни легких.* 2015;1:15–18. doi.org/10.21292/2075-1230-2015-0-1-15-18.
  38. Алексеева В. А., Астафьев В. А., Винокуров И. И. и др. Туберкулез: эпидемиология и организация борьбы в современных условиях Крайнего Севера (на примере Республики Саха (Якутия)). Новосибирск: Наука; 2015.
  39. Яковлев А. А., Корнилов М. С., Поздеева Е. С. и др. О цикличности эпидемического процесса туберкулеза. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* 2019;18(40):41–49. doi:10.31631/2073-3046-2019-18-4-41-49.

## Reference

1. Belyakov V. D., Degtyarev A. A., Ivannikov Yu. G. Quality and effectiveness of anti-epidemic measures. Leningrad: Medicine; 1981 (In Russ.).
2. Cherkassky B. L. Risk in epidemiology. Moscow: Practical medicine; 2007 (In Russ.).
3. Gundarov N. A., Glazunov N. S., Lisitsyn V. Yu., et al. Methodological problems of teaching about risk factors from the perspective of preventive medicine. *Bulletin AMN of the USSR.* 1988;12:34–41 (In Russ.).
4. Yakovlev A. A. To the discussion about the cause, conditions and mechanism of morbidity formation. *Epidemiology and infectious diseases. Current issues.* 2013;4:39–44 (In Russ.).
5. Savilov E. D., Shugaeva S. N., Briko N. I., Kolesnikov S. I. Risk—the basic concept of epidemiology. *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2019; 74 (1):54–60 (In Russ.).
6. Belyakov V. D., Semenenko T. A., Shraga M. H. Introduction to the epidemiology of infectious and non-infectious human diseases. Moscow: Medicine; 2001 (In Russ.).
7. Vlasov V. V. *Epidemiology: textbook. The manual for high schools.* Moscow: GEOTAR-MED; 2004 (In Russ.).
8. Zueva L. P., Eremin S. R., Aslanov B. I. *Epidemiological diagnostics.* Saint Petersburg: FOLIANT Publishing house; 2009 (In Russ.).
9. Kolpakov S. L., Yakovlev A. A. On the methodology for assessing the epidemiological situation. *Epidemiology and infectious diseases.* 2015; 20 (4):34–39 (In Russ.).
10. Yakovlev A. A. Experience in applying differential diagnosis in the epidemiological diagnosis of infectious diseases. *Epidemiology and infectious diseases.* 2016;5:280–286 (In Russ.).
11. Shlyakhtenko L. I., Lyalina L. V., Lebedev A. I., Pershin S. S. Fundamentals of epidemiology and epidemiological diagnostics of non-infectious diseases. Ed.: Shlyakhtenko L. I. Educational and methodical manual for doctors. Sankt-Petersburg; 1994 (In Russ.).
12. Belyakov V. D. Evolution of the structure of medical science and its reflection in the system of medical education: Acts of speech. Moscow: 1989 (In Russ.).
13. Mac Mahon B., Pugh T., Ipsen D. Application of epidemiological methods in the study of non-communicable diseases. Moscow: Medicine, 1965 (In Russ.).
14. Cherkassky B. L. *Epidemiological method: lecture.* Moscow: 1999 (In Russ.).
15. Belyakov V. D., Golubev D. B., Kaminsky G. D., Tets V. V. Self-regulation of parasitic systems. Moscow: Medicine, 1987 (In Russ.).
16. Kiku P. F., Geltser B. I. Ecological problems of health. Vladivostok: Dalnauka, 2004 (In Russ.).
17. Mindlina A. Ya. Epidemiological features of anthroponotic infections with different transmission mechanisms and different degree of manageability at the present stage. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2012;4 (65):42–48 (In Russ.).
18. Mindlina A. Ya. Directions of optimization of epidemiological surveillance of anthroponotic infections in modern conditions. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2013;3(70):17–23 (In Russ.).
19. Briko N. I., Mindlina A. Ya., Polybin R. V. Universality of changes in the manifestations of the epidemic process of anthroponotic infections in recent decades. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology.* 2015;5:12–20 (In Russ.).
20. Yakovlev A. A., Chekunina S. N., Kolpakov S. L. Epidemiological assessment of factors that determine the epidemic process of hepatitis A and shigellosis (based on the Primorye territory model). Vladivostok: Medicine Far East; 2020 (In Russ.).
21. Yakovlev A. A., Kolpakov S. L. Streptococcal infections in sailors (marine epidemiology). Vladivostok: Medicine Far East; 2013 (In Russ.).
22. Yakovlev A. A., Pozdeeva E. S., Kornilov M. S., Yakovlev M. A. Integration approach to studying the incidence of tuberculosis and HIV infection in the population of Primorsky Krai. *Tuberculosis and lung diseases.* 2017;95(2):33–39 (In Russ.).

23. Yakovlev A. A., Burnasheva L. S., Zhdanova S. N. Integration epidemiology of tuberculosis and HIV infection on the model of the Republic Saha (Yakutia). *Vladivostok: Medicine Far East*; 2017 (In Russ.).
24. Vasilyeva I. A., Belinsky E. M., Borisov S. E., et al. Morbidity, mortality, and prevalence as an indicator of the burden of tuberculosis in who regions, countries, and the Russian Federation. Pt.1. Incidence and prevalence of tuberculosis. *Tuberculosis and pulmonary diseases*. 2017;95(6):9–21. doi:10.21292/2075-1230-2017-95-6-9-21 (In Russ.).
25. Yagodinsky V. N. Dynamics of the epidemic process. Moscow: Meditsina; 1977. (In Russ.).
26. Gerasimov A. N., Mindlina Ya., Polibin R. V. Demographic structure of the population and dynamics of the incidence of anthroponotic infectious diseases. *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2010;(11):34–37 (In Russ.).
27. Vasiliev N. V., Boginich L. F. Influence of magnetic fields on infection and immunity processes. Tomsk: publishing house Vol. University press, 1973 (In Russ.).
28. Kostryukova N. K., Karpin V. A., Gudkov A. B. Influence of heliogeophysical factors on the infectious process. *Siberian medical journal*. 2004;(8):5–8 (In Russ.).
29. Mineev A.M., Bellyustin N. S., Forecasting the incidence of shigellosis and the influence of solar activity on the epidemic process. *Journal of microbiol.* 2006;(2):18–20 (In Russ.).
30. Chizhevsky A. L. Earth echo of solar storms. Moscow: Mysl, 1973 (In Russ.).
31. Yakovlev AA, Pozdeeva ES. Possible Mechanisms of Self-Regulation of Parasitic Systems in the Biogeocenosis. *Bulletin of the Russian Academy of medical Sciences*. 2018;73(3):195–205. doi: 10.15690/vramn880 (In Russ.).
32. Shmal'gauzen I.I. *Kiberneticheskie voprosy biologii*. Novosibirsk: Nauka; 1968. (In Russ.).
33. Corbett, E.L., Watt C.J., Walker N., et al. The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic. *Archives of Internal Medicine*, 2003, 163:1009–1021.
34. Savilov E. D., Sinkov V. V., Ogarkov O. B. Peking genotype Mycobacterium. Tuberculosis. *Epidemiology and infectious diseases*. 2010;(4):50–53 (In Russ.).
35. Nechaev V. V., Ivanov A. K., Yakovlev A. A., et al. Epidemiology of socially significant infections. Risk factors for fatal outcomes. *Pacific medical journal*. 2018;3(73):68–71 (In Russ.).
36. Khromova P. A., Kornilov M. S., Zhdanova S. N., et al. Identification of epidemic subtypes of the Beijing genotype Mycobacterium tuberculosis circulating in Primorsky Krai. *Acta Biomedica Scientifica*. 2018;3(5):154–158 (In Russ.).
37. Burnasheva L. S., Yakovlev A. A. Evaluation of the quality of vaccination against tuberculosis in various ethnic groups of the Republic's population Saha - (Yakutia). *Tuberculosis and lung diseases*. 2015;1:15–18 (In Russ.).
38. Alekseeva V. A., Astafiev V. A., Vinokurov I. I., et al. Tuberculosis: epidemiology and organization of fight in modern conditions of the Far North (on the example of the Republic of Sakha (Yakutia)). Novosibirsk: Nauka; 2015 (In Russ.).
39. Yakovlev A. A., Kornilov M. S., Pozdeeva E. S., et al. On the cyclical nature of the epidemic process tuberculosis. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019;18(4):41–49. doi:10.31631/2073-3046-2019-18-4-41-49 (In Russ.).

## Об авторе

- **Анатолий Александрович Яковлев** – д. м. н., профессор, зав. лабораторией молекулярной эпидемиологии и экологии патогенных бактерий НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г. П. Сомова; профессор кафедры эпидемиологии и военной эпидемиологии Тихоокеанского государственного медицинского университета. +7 (908) 970-93-37, Yakovlev-epid@yandex.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7008-3804>.

**Поступила:** 21.07.2020. **Принята к печати:** 15.12.2020.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

## About the Author

- **Anatoly A. Yakovlev** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head. of Laboratory of Molecular Epidemiology and Ecology of Pathogenic Bacteria of Somov Institute of Epidemiology and Microbiology; Professor of the Department of Epidemiology and Military Epidemiology of Pacific State Medical University, Vladivostok. +7 (908) 970-93-37, Yakovlev-epid@yandex.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7008-3804>.

**Received:** 21.07.2020. **Accepted:** 15.12.2020.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

## АНОНС

## Таточенко В. К., Озерецковский Н. А. Иммунопрофилактика 2020. (Справочник)

Структура 14 издания Справочника не претерпела существенных изменений, содержание обновлено. В текст главы «Общие вопросы вакцинации» включены дополнения, внесённые Минздравом России в Национальный календарь профилактических прививок и в Календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям. В первом документе в группу риска по гемофильной инфекции включены дети с болезнями нервной системы, недоношенные и маловесные дети вошли в группу, получающую все прививки против полиомиелита инактивированной вакциной. Категория граждан, подлежащих прививке пневмококковой вакциной по эпидемическим показаниям, дополнена лицами старше трудоспособного возраста, проживающими в организациях социального обслуживания. В главу «Инфекции, включенные в Национальный календарь прививок» вошла информация «Бесклеточная или цельноклеточная?» (коклюшная вакцина). Раздел «Грипп» пополнен описанием квадвалентных препаратов. Глава «Инфекции, не включённые в Календарь прививок» дополнена разделом «Коронавирусная инфекция-19» (COVID -19). В эти две главы включены данные о заболеваемости в 2018–2019 гг. Глава «Вакцинация лиц групп риска» дополнена материалами, подтверждающими эффективность профилактики коклюша у детей первых месяцев жизни, чьи матери во время беременности были привиты Тдар-вакциной. В главах «Диагностика и лечение поствакцинальных осложнений» и «Мониторинг поствакцинальных осложнений»

учтены положения Методических рекомендаций «Выявление, расследование и профилактика побочных проявлений после иммунизации», утверждённых Министром здравоохранения РФ В. И. Скворцовой 12 апреля 2019 г., определивших долевое участие Минздрава, Росздравнадзора, Роспотребнадзора и подведомственных им организаций в проведении этой работы, а также сроки и форму представления информации. Документом определены три организации, в которые надлежит направлять Акт расследования перечень цитируемой литературы пополнен публикациями 2018–2019 гг. В «Приложении» приведен текст Инструкции по применению Гам-КОВИД-Вак, Комбинированной векторной вакцины против коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-Cov-2.



<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-6-101-197>

## Вариабельность показателей распространенности инфекционных осложнений области хирургического вмешательства после операций на открытом сердце и возможные причины, ее обуславливающие

А. В. Степин\*, С. А. Матвеев, Д. А. Мамонтов

ГБУЗ СО «Уральский институт кардиологии», г. Екатеринбург

### Резюме

**Актуальность.** Возникающие в послеоперационном периоде инфекционные осложнения – нозокомиальные, или внутрибольничные инфекции (ВБИ) оказывают неблагоприятное влияние на результаты высокотехнологичных вмешательств в кардиохирургической клинике, на качество жизни пациентов и являются значимой статьей медицинских расходов. **Цель.** На основе анализа литературных данных оценить распространенность осложнений области хирургического вмешательства и возможные причины, ее обуславливающие. **Выводы.** Распространенность инфекций области хирургического вмешательства (ИОХВ) после операций на открытом сердце не только остается высокой на протяжении последних 25 лет, но и варьирует в широком диапазоне, особенно при возникновении поверхностных форм. Вариабельность распространенности ИОХВ в кардиохирургии может быть связана с отсутствием повсеместного внедрения системы эпидемиологического наблюдения, недостаточной стратификацией предоперационного риска, разными подходами к идентификации и классификации инфекционных осложнений, а также ограничением срока наблюдения за пациентами в послеоперационном периоде.

**Ключевые слова:** внутрибольничная инфекция, инфекция области хирургического вмешательства, кардиохирургия, вариабельность, распространенность  
Конфликт интересов не заявлен.

**Для цитирования:** Степин А. В., Матвеев С. А., Мамонтов Д. А. Вариабельность показателей распространенности инфекционных осложнений области хирургического вмешательства после операций на открытом сердце и возможные причины, ее обуславливающие. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика.* 2020;19(6):101–197. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-6-101-197>.

### The Prevalence of Wound Complications after Cardiac Surgery

AV Stepin\*\*, SA Matveev, DA Mamontov

Ural Institute of Cardiology, Ekaterinburg, Russian Federation

#### Abstract

**Relevance.** Infectious complications arising in the postoperative period (nosocomial infections) have an adverse effect on the results of high-tech interventions in a cardiac surgery clinic, worsening clinical results and being a significant article of medical expenses.

**Aims.** To analyze modern literature data on the prevalence of nosocomial infections after high-tech cardiac surgery to identify factors that affect its variability. **Conclusions.** The prevalence of hospital infectious complications after cardiac surgery remains high, ranging, according to various sources, from 0.9% to 35%. The deep form, accompanied by a significant mortality rate, is more common in the range from 0.4% to 5%, the incidence of superficial forms is much more variable, leaving from 1.5% to 30%. A prerequisite for controlling infection in a cardiac surgery hospital is thorough and adequate registration of such complications. Conducting a dynamic comparison of the prevalence of nosocomial infections in the process of epidemiological control requires the consistent use of unchanged methods of statistical analysis, constant criteria for determining a standard case and the use of up-to-date classifications. An important step in the study of the prevalence of nosocomial infections is to provide the obtained information to practicing physicians in order to maintain a high level of awareness of the effectiveness of treatment and prevention.

**Keywords:** surgical wound complications, cardiac surgery, deep post sternotomy infection, prevalence, prevention  
No conflict of interest to declare.

**For citation:** Stepin AV, Matveev SA, Mamontov DA. The Prevalence of Wound Complications after Cardiac Surgery. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2020;19(6):101–197 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-6-101-197>.

\* Для переписки: Степин Артем Вячеславович, к. м. н., заведующий отделением кардиохирургии Уральского института кардиологии, 620144 г. Екатеринбург, ул. 8-е Марта 78 а. +7(343) 295 13 76, [arstepin@me.com](mailto:arstepin@me.com).

\*\* For correspondence: Stepin Artem V., Cand. Sci. (Med.), Head of Cardiac Surgery Department in Ural Institute of Cardiology, Russia, 620144 Ekaterinburg, 8th March 78a. +7(343) 2951376, [arstepin@me.com](mailto:arstepin@me.com). Stepin AV et al.



Нозокомиальные, или внутрибольничные инфекции (ВБИ) являются вторым по частоте видом осложнений стационарного лечения, уступая лишь нежелательным явлениям, связанным с назначением лекарств [1–6]. В кардиохирургической клинике ВБИ играют особую роль, резко увеличивая послеоперационную летальность, стоимость и продолжительность лечения, а также негативно влияя на качество жизни пациентов, особенно в случае развития инфекционных осложнений области хирургического вмешательства (ИОХВ), таких как глубокая инфекция послеоперационной раны [7–13].

**Цель** – на основе анализа литературных данных оценить распространенность осложнений области хирургического вмешательства и возможные причины, ее обуславливающие.

Выполнен анализ современных литературных источников, посвященных ИОХВ у взрослых пациентов после вмешательств на открытом сердце, в базах данных PUBMED, Google Scholar и др. с 2010 г. по 2019 г., а также более раннего периода. Рассматривались источники на русском и английском языках, содержащие информацию о частоте ВБИ, в том числе инфекций в области хирургического вмешательства (ИОХВ); современные подходы к определению, учету и сравнительному анализу распространенности указанных осложнений.

### Определение и диагноз ИОХВ в кардиохирургии

Согласно существующим рекомендациям, ВБИ, к которым относятся любые инфекционные заболевания (состояния), возникшие в стационаре (и не имевшиеся до поступления в стационар даже в инкубационном периоде) и проявившиеся в условиях стационара или после выписки пациента в течение периода инкубации, являются составной частью группы инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП). К ИСМП относится любое клинически выраженное инфекционное (паразитарное) заболевание, развившееся у пациента в результате оказания медицинской помощи в стационаре, амбулаторно-поликлинических условиях или на дому, а также у персонала лечебно-профилактического учреждения в силу осуществления профессиональной деятельности [14].

Инфекционные осложнения в области хирургического вмешательства (ИОХВ) являются первым по частоте и прямым затратам видом ВБИ у кардиохирургических больных [1,2,15].

Согласно рекомендациям ВОЗ, ИОХВ определяются следующим образом:

- 1) Поверхностная инфекция (процесс в пределах кожи и клетчатки).
- 2) Глубокая инфекция:
  - a) инфекция, распространяющаяся под собственную фасцию без вовлечения кожной ткани и переднего средостения;
  - b) инфекция, вовлекающая ткани переднего средостения, без дегисценции грудины;

c) инфекция костной ткани, переднего средостения (дегисценция);

d) остеомиелит.

Типы 2В, 2С и 2D на основании вовлеченности близких анатомических структур, сходных клинических проявлений и подходов к лечению, а также негативному прогнозу, часто объединяются в группу острого переднего послеоперационного медиастинита [16,17]. Типы 1-2А, вопреки определению ВОЗ, как правило, объединяются под рубрикой «поверхностная инфекция» [17,18].

В клинической практике также используется упрощенная форма классификации, предложенная центром по контролю и профилактике заболеваний США [12,16,19]:

(А) поверхностная, с вовлечением только кожи и подкожной клетчатки;

(В) глубокая, без вовлечения грудины;

(С) глубокая, с формированием остеомиелита и медиастинита.

Однако в широкой клинической практике, а также в рамках эпидемиологического контроля чаще используется упрощенный вариант классификации, включающий (А) поверхностную и (В) глубокую форму ИОХВ после стернотомии, как удобный утилитарный инструмент регистрации таких осложнений, позволяющий выполнять сравнения на протяжении некоторого периода наблюдений и между разными медицинскими учреждениями [12,17,19]. Реже в такой анализ включают и другие формы внутрибольничной инфекции, такие как сепсис, внутрибольничная пневмония и некоторые другие, что существенно меняет взгляд на уровень распространенности таких осложнений, микробный пейзаж и отрицательную экономическую эффективность [20,21].

Согласно экспертному консенсусу, для подтверждения диагноза ИОХВ обычно требуется позитивная бактериологическая культура раневого отделяемого и гемокультура, наличие свища или признаков инфекционного процесса при ревизии, лихорадка, дегисценция грудины, а также лабораторные показатели, подтверждающие воспаление [10,16,19,22].

### Влияние ИОХВ на результаты кардиохирургических вмешательств

Инфекционные осложнения являются основной причиной летальности после операций на открытом сердце, в четыре раза превышая соответствующий риск при острой почечной недостаточности и периоперационном нарушении мозгового кровообращения [23,24]. Многочисленные исследования показали значимое увеличение риска летальных исходов у пациентов с ИОХВ, особенно на фоне развития глубоких форм [1,2,9–11,25–27]. По данным метаанализа, выполненного в 2015 г., риск летального исхода у пациентов с глубокими формами постстернотомной инфекции увеличивается в 26,4 раза (ОР (отношение рисков): 26,4; 95% ДИ: 12,36–40,44) [23].



Кроме того, показатели выживаемости у пациентов в течение 12 месяцев после развития ИОХВ в среднем на 15% ниже по сравнению с контрольной группой без этих осложнений [28]. По данным многоцентрового исследования, интегральный показатель госпитальной и 65-дневной летальности в случае возникновения ИОХВ у кардиохирургических пациентов увеличивается в 10 раз (ОР: 10,02; 95% ДИ: 6,12–16,39) [29]. Долгосрочные результаты также укладываются в эту модель, демонстрируя падение выживаемости до 39% в течение 10-летнего периода наблюдений [28].

Экономическая емкость лечения ИОХВ определяется существенным увеличением: продолжительности общего количества койко-дней; затрат на специфическую антибиотикотерапию; объема лабораторных и инструментальных исследований; потребности в реэксплорации и терапии отрицательным давлением [8,9]. Таким образом, ИОХВ возглавляет тройку наиболее затратных послеоперационных осложнений в кардиохирургии, превышая стоимость неосложненного случая коронарного шунтирования в среднем на \$41 559 ( $p < 0,0001$ ), при использовании продленной вентиляции легких на \$28 756 ( $p < 0,0001$ ), при развитии послеоперационной сердечной недостаточности на \$5 186 ( $p < 0,01$ ) [30].

Нематериальные потери, такие как снижение качества жизни пациентов, ухудшение психологического состояния медицинского персонала и др. [9,21,22,30–33].

### Распространенность ИОХВ в кардиохирургической клинике

Несмотря на экспертный консенсус о возможности предотвращения ВБИ после чистых и частично-контаминированных операций, распространенность этих осложнений в кардиохирургии сохраняется на достаточно высоком уровне [5,24]. Показатель распространенности ИОХВ (на 100 оперируемых больных), определяемый на протяжении последних 25 лет, в большей части исследований находится в интервале от 2,5–5,5%, в некоторых – 0,9–20% [10,17,18,22,25,26,28,31–45].

При анализе структуры ИОХВ было показано, что случаи глубоких форм находятся в диапазоне от 0,4–5% и мало зависят от типа вмешательства; инцидентность поверхностных форм более вариабельна: 1,5–30% [1,2,9–11,17,18,22,26–28,31–37,42–45].

Возникновение ИОХВ зависит от целого ряда факторов, включая уровень развития медицины в целом, характеристики оперируемой популяции, а также некоторых других [29].

Так, распространенность ИОХВ в кардиохирургических клиниках ФРГ варьирует от 4,5 до 8%, включая 1,44% случаев глубокой ИОХВ (134 пациента из 9 303 прооперированных) [41].

Распространенность инфекционных осложнений в кардиохирургических клиниках Южной Кореи

составляет в среднем 4,8% (4,4–6,5%) в зависимости от количества вмешательств, выполняемых в учреждениях ежегодно. Частота глубоких форм ИОХВ составляет 0–6,5% [36,37].

При анализе данных о ИОХВ, возникших на протяжении 12 месяцев после кардиохирургических вмешательств, в Швеции выявлено, что две трети таких осложнений (преимущественно поверхностных) развиваются после выписки из стационара. Общее количество ИОХВ при этом составило 9,7%, количество пациентов с глубокой инфекцией – 1,7% [10].

Анализ национальной базы данных США продемонстрировал распространённость инфекционных осложнений на уровне 3,51% среди 11 636 пациентов, информация о которых включена в базу; распространенность глубокой инфекции составила 0,9% [40]. Так, анализ регионального кардиохирургического регистра штата Мичиган (США) показал, что уровень ИОХВ в среднем достигает 5,1% во всех медицинских учреждениях, предоставляющих кардиохирургические услуги (от 3,0% до 12%). Распространенность глубокой постстернотомной инфекции при этом составил 0,5%. По данным авторов, из 33 кардиохирургических центров 14 можно охарактеризовать как низкоуровневые (ИОХВ < 4,5%), 15 – как средние (ИОХВ 4,5–6,9%), 4 – как высокоуровневые ( $\geq 7,0\%$ ) [31–33]. Рассмотрение аналогичной базы данных в штате Хьюстон, США установило, что уровень ИОХВ составляет 2,1%, при этом авторы указывают на важность стратификации риска, основанной на типе процедуры, анализе госпитального микробного пейзажа и выбора антибиотикопрофилактики: при оперативной активности 60 операций в месяц уровень ИОХВ – 5,5%, из них 6,8% после коронарного шунтирования и 4,2% — после других вмешательств [46,47].

Согласно современной статистике, в Российской Федерации в год выполняется более 46 тыс. операций на открытом сердце, при этом распространенность стерильной инфекции оценивается в 0,5%–5%, а летальность при глубоких формах может достигать 32%, что в целом соответствует общемировым показателям [3–5,48].

Результаты одноцентровых исследований в Российской Федерации демонстрируют скорее низкий уровень распространённости ИОХВ в кардиохирургической клинике. Так, Габриелян Н. И. с соавт. указывают, что частота ИОХВ после операций на открытом сердце за 5-летний период составила 4,2% [49]. Результаты ретроспективного анализа (2011–2015 гг.), выполненного Горбуновым В. А. с соавт. (Республика Татарстан) продемонстрировали незначительные колебания распространенности ИОХВ от 1,08% до 2,8% на госпитальном этапе, составляя 1,9% за пять лет наблюдения в среднем [24]. При исследовании, проведенном Цой Е. Р. с соавт. в Северо-Западном федеральном округе с 2016 г. по 2018 г. было выявлено всего 19 случаев ИОХВ, средняя частота возникновения которых составила 4,4%

в пределах от 2,6 до 6,7% [50]. По данным Алиева Н. М. с соавт. (Уральский федеральный округ), частота возникновения ИОХВ, составляющая в среднем 2,2%, не зависит от абсолютного количества операций на открытом сердце, выполняемых в клинике. Так, при анализе было выявлено, что уменьшение оперативной активности с 816 вмешательств в 2014 г. до 393 – в 2016 г. достоверно не повлияло на частоту ИОХВ (3,3% против 3,0%) [51].

### Возможные причины вариабельности заболеваемости ИОХВ

Несмотря на экстраординарные меры, принимаемые в области улучшения качества медицинской помощи на протяжении десятилетий, включая последовательное развитие хирургической техники, совершенствование протоколов антибиотикопрофилактики, широкое внедрение программ контроля инфекционных осложнений, модернизацию вентиляционных систем и методов стерилизации, проблема инфекционных осложнений после операций на открытом сердце продолжает представлять исключительную важность [29,31–33,36,37].

По данным многочисленных исследований, выполненных за три декады, выяснено, что ИОХВ являются главной причиной летальных исходов в послеоперационном периоде и дополнительных материальных затрат в кардиохирургическом стационаре, увеличивая затраты на неосложненный случай почти в 3 раза [8,9,11,21,22,30,52,53].

Вариабельность распространенности ИОХВ является предметом широкого научного интереса у разных групп исследователей. Значительный разброс случаев ИОХВ имеет многофакторную природу и обусловлен не только исходным статусом больных (возрастом, тяжестью состояния, наличием факторов риска и др.), особенностями операции и послеоперационного периода, но и различиями в подходах к учету этих осложнений [10,13,22].

Глубокие формы ИОХВ, резко увеличивающие летальность и расходы, в целом имеют сопоставимую распространенность в кардиохирургических отделениях, регистрируются и могут успешно контролироваться за счет рационального выбора антибиотикопрофилактики и внедрения эпидемиологического контроля [14,29].

Частота поверхностных форм ИОХВ после кардиохирургических вмешательств теоретически должна быть сопоставимой с другими чистыми и частично контаминированными операциями, составляя около 2% [12,17]. Однако в большом числе публикаций приводятся данные, демонстрирующие уровень ИОХВ, в несколько раз превышающий ожидаемый, что можно объяснить особенностями популяции кардиохирургических больных, уязвимых по отношению к инфекционным осложнениям за счет широкого распространения среди них таких факторов риска, как пожилой возраст, сахарный диабет, ожирение и некоторых других. [12,17,31–33,36,48].

Возможность установления истинного уровня частоты ИОХВ в отделениях хирургического профиля связана с наличием в стационаре системы эпидемиологического наблюдения за исходами оперативных вмешательств, результаты которого во многом зависят от внедрения активных методов выявления ИОХВ с использованием стандартных определений случаев [14,19]. Так, исследования со строгими протоколами регистрации и четкими определениями патологических состояний могут демонстрировать уровень ИОХВ на порядок выше, чем соответствующие когортные исследования и анализ регистров [10,36].

В частности, сплошное исследование с использованием регистров может занижать истинные показатели распространенности ИОХВ, что связано с разными подходами к определению инфекции, а также ограничением срока наблюдения пациентов в отдаленном периоде [40,54]. К другим недостаткам регистров относится невозможность аудита и широкое привлечение специалистов со средним и немедицинским образованием для их ведения [31–33,54].

Невозможность проведения стратификации ассоциированных с пациентом факторов риска также может вести к получению противоречивых результатов.

Тем не менее существенный разброс уровня регистрируемых ВБИ не всегда может быть объяснен лишь с этой позиции. Так, по данным Shin Y.C., et al. разница распространенности ИОХВ между кардиохирургическими клиниками одного региона в США может достигать 18,2%. По мнению авторов, концентрация лишь на факторах риска может отвлекать внимание от ряда других важных моментов, например, от внедряемых протоколов профилактики ВБИ и целевого применения антибиотиков [55]. Использование надежной и воспроизводимой классификации ВБИ остается важной проблемой исследования распространенности инфекционных осложнений. Несмотря на существующие стандартные определения для случаев нозокомиальной инфекции, многие исследователи используют собственные дефиниции их регистрации, с чем связаны существенные сложности проведения сравнительного анализа [16,22,54].

Определение истинного уровня распространенности ИОХВ, особенно поверхностных форм, требует длительного наблюдения в отдаленном периоде после кардиохирургических вмешательств и не может быть ограничено госпитальным, реабилитационным или даже 30-дневным периодом. Это, в частности, связано с особенностями заживления постстернотомных ран, часто продолжающимся более 3-х месяцев; ряд факторов риска, например пожилой возраст, сахарный диабет и почечная недостаточность могут удлинять этот период [10,55]. Поэтому некоторые исследовательские группы считают возможным увеличение продолжительности наблюдения для регистрации ИОХВ до одного года после выписки из стационара [10,54].

## Выводы

Распространенность инфекций области хирургического вмешательства после операций на открытом сердце не только остается высокой на протяжении последних 25 лет, но и варьирует в широком диапазоне, особенно при возникновении поверхностных форм. Вариабельность распространенности ИОХВ

в кардиохирургии может быть связана с отсутствием повсеместного внедрения системы эпидемиологического наблюдения, недостаточной стратификацией предоперационного риска, разными подходами к идентификации и классификации инфекционных осложнений, а также ограничением срока наблюдения за пациентами в послеоперационном периоде.

## Литература

1. Bratzler DW, Houck PM. Antimicrobial prophylaxis for surgery: an advisory statement from the National Surgical Infection Prevention Project. *Clin Infect Dis*. 2004 Jun 15;38(12):1706–15. doi: 10.1086/421095.
2. Bratzler DW, Hunt DR. The surgical infection prevention and surgical care improvement projects: national initiatives to improve outcomes for patients having surgery. *Clinical Infectious Diseases*. 2006;4:322–330.
3. Бокерия Л. А., Белобородова Н. В. Инфекция в кардиохирургии. М.: НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН; 2007. С. 582.
4. Бокерия Л. А., Гудкова Р. Г. Сердечно-сосудистая хирургия–2016. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. М.: НЦ ССХ им. А. Н. Бакулева; 2017. С. 196.
5. Казачек Я. В., Помешкина С. А., Барбараш О. Л. Профилактика инфекционных осложнений в кардиохирургии. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2014. Т4. С. 62–69.
6. Custovic A, Smajlovic J, Hadzic S, et al. Epidemiological surveillance of bacterial nosocomial infections in the surgical intensive care unit. *Materia Socio Medica*. 2014;26(1):7–11.
7. Abboud CS, Wey SB, Baltar VT. Risk factors for mediastinitis after cardiac surgery. *Annals of Thoracic Surgery*. 2004;77:676–683.
8. Ennker IC, Pietrowski D, Vöhringer L, et al. Surgical debridement, vacuum therapy and pectoralis plasty in poststernotomy mediastinitis. *Journal of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery*. 2009;62:1479–1483.
9. Graf K, Ott E, Vonberg RP, et al. Economic aspects of deep sternal wound infections. *European Journal of Cardiothoracic Surgery*. 2010;37:893–896.
10. Ridderstolpe L, Gilla H, Granfeldt H, et al. Superficial and deep sternal wound complications: incidence, risk factors and mortality. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*. 2001;20:1168–1175.
11. Lu JC, Grayson AD, Jha P, et al. Risk factors for sternal wound infection and mid-term survival following coronary artery bypass surgery. *European Journal of Cardiothoracic Surgery*. 2003;23:943–949.
12. Salehi Omran A, Karimi A, Ahmadi SH, et al. Superficial and deep sternal wound infection after more than 9000 coronary artery bypass graft (CABG): incidence, risk factors and mortality. *BMC Infectious Disease*. 2007;7:112–117.
13. Wang FD, Chang CH. Risk factors of deep sternal wound infections in coronary artery bypass graft surgery. *Journal of Cardiovascular Surgery*. 2000;41:709–713.
14. Асланов Б. И., Зуева Л. П., Колосовская Е. Н. и др. Принципы организации периоперационной антибиотикопрофилактики в учреждениях здравоохранения. Федеральные клинические рекомендации. М. 2014. Доступно на: <http://nasci.ru/?id=3370> ссылка активна на 28 октября 2020.
15. Anonymous. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System report, data summary from January 1992 through June 2004. *The American Journal of Infection Control*. 2004;32(2):470–485.
16. Robicsek F, Fokin A, Cook J, et al. Sternal instability after midline sternotomy. // *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2000;48:1–8.
17. El Oakley RM, Wright JE. Postoperative mediastinitis: classification and management. *Annals of Thoracic Surgery*. 1996;61:1030–1036.
18. Ulicny JK, Hiratzka LF. The risk factors of median sternotomy infection: a current review. *Journal of Thoracic Cardiac Surgery* 1991;6:338–351.
19. National Nosocomial Infections Surveillance System. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *The American Journal of Infection Control*. 2004;32:470–485.
20. Pasquali SK, Sun JL, d'Almada P, et al. Center variation in hospital costs for patients undergoing congenital heart surgery. *Circulation: Cardiovascular Quality Outcomes*. 2011;4:306–312.
21. Shih T, Zhang M, Kommareddi M, et al. Center-Level Variation in Infection Rates After Coronary Artery Bypass Grafting. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2014;7(2):567–573.
22. Loop FD, Lytle BW, Cosgrove DM, et al. Chamberlain memorial paper. Sternal wound complications after isolated coronary artery bypass grafting: early and late mortality, morbidity, and cost of care. *Annals of Thoracic Surgery*. 1990;49:179–187.
23. Mazzeffi M, Zivot J, Buchman T, et al. In-hospital mortality after cardiac surgery: patient characteristics, timing, and association with postoperative length of intensive care unit and hospital stay. *Annals of Thoracic Surgery*. 2014; (97)4:1220–1225.
24. Горбунов В. А., Джорджика П. К., Вагизов И. И. Профилактика и лечение раневой инфекции у кардиохирургических пациентов // Сердечно-сосудистые заболевания. Тезисы докладов XXI всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов. - М.: Издательство ФГБУ «НМИЦССХ им. А. Н. Бакулева» МЗ РФ. 2015г. С. 321.
25. Bryan CS, Yarbrough WM. Preventing deep wound infection after coronary artery bypass grafting: a review. *Texas Heart Institutional Journal*. 2013;40:125–139.
26. Kanafani ZA, Arduino JM, Muhlbauer LH, et al. Incidence of and preoperative risk factors for *Staphylococcus aureus* bacteremia and chest wound infection after cardiac surgery. *Infection Control and Hospital Epidemiology*. 2009;30:242–248.
27. Karra R, McDermott L, Connelly S, et al. Risk factors for 1-year mortality after postoperative mediastinitis. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2006;132:537–543.
28. Filsoufi F, Castillo J.G., Rahmanian P.B., et al. Epidemiology of deep sternal wound infection in cardiac surgery // *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2009;23:488–494.
29. Gelijns AC, Moskowitz AJ, Acker MA, et al. Management practices and major infections after cardiac surgery // *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(4):372–81.
30. Taylor GJ, Mikell FL, Moses HW. Determinants of hospital charges for coronary artery bypass surgery: the economic consequences of postoperative complications. *The American Journal of Cardiology*. 1990;65:309–313.
31. Shahian DM, O'Brien SM, Filardo G, et al. The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 1—coronary artery bypass grafting surgery. *Annals of Thoracic Surgery*. 2009;88(1):2–22.
32. Shahian DM, Zhang M, Kommareddi M, et al. Center-Level Variation in Infection Rates After Coronary Artery Bypass Grafting. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2014; 7. (2):567–573.
33. Shahian DM, Kim SH, Kim DJ, et al. Sternal healing after coronary artery bypass grafting using bilateral internal thoracic arteries: assessment by computed tomography scan. *Korean Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2015;48:33–39.
34. Alwaqfi NR, Khader YS, Ibrahim KS, et al. Coronary artery bypass grafting: 30-day operative morbidity analysis in 1046 patients. *Journal of Clinical Medicine Research*. 2012;4(3):267–273.
35. Berrios-Torres SI, Mu Y, Edwards JR, et al. Improved risk adjustment in public reporting: coronary artery bypass graft surgical site infections. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2012;33:463–469.
36. Chia-Hui Shih B, Chung S, Kim H, et al. Outcomes and patency of complex configurations of composite grafts using bilateral internal thoracic arteries. *Korean Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2020;53(2):64–72.
37. Chung S, Wook SK, Dong SJ, et al. Outcomes of off-pump coronary bypass grafting with the bilateral internal thoracic artery for left ventricular dysfunction. *Journal of Korean Medical Science*. 2014;29:69–75.
38. Cristofolini M, Worlitzsch D, Wienke A, et al. Surgical site infections after coronary artery bypass graft surgery: incidence, perioperative hospital stay, readmissions, and revision surgeries. *Infection*. 2012;40:96–104.
39. El Bardissi AW, Aranki SF, Sheng S, et al. Trends in isolated coronary artery bypass grafting: an analysis of the Society of Thoracic Surgeons adult cardiac surgery database. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2012;143:273–28.
40. Fowler VG Jr, Kaye KS, Simel DL, et al. *Staphylococcus aureus* bacteremia after median sternotomy: clinical utility of blood culture results in the identification of postoperative mediastinitis. *Circulation*. 2003;108:73–78.
41. Gummert JF, Barten MJ, Hans C, et al. Mediastinitis and cardiac surgery: an updated risk factor analysis in 10,373 consecutive adult patients. *The Thoracic and Cardiovascular Surgeon*. 2002;50:87–91.
42. Hillis LD, Smith PK, Anderson JL, et al. 2011 ACCF/AHA Guideline for coronary artery bypass graft surgery: a report of the American College of Cardiology Foundation. American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2011;124:652–735.



43. Kubota H, Miyata H, Motomura N, et al. Deep sternal wound infection after cardiac surgery. *Journal of Cardiothoracic Surgery*. 2013;8:132–138.
44. Milano CA, Kesler K, Archibald N, et al. Mediastinitis after coronary artery bypass graft surgery: risk factors and long-term survival. *Circulation*. 1995;92:2245–2251.
45. Tom TS, Kruse MW, Reichman RT. Update: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* screening and decolonization in cardiac surgery. *Annals of Thoracic Surgery*. 2009;88:695–702.
46. Garey KW, Lai D, Dao-Tran TK, et al. Interrupted time series analysis of vancomycin compared to cefuroxime for surgical prophylaxis in patients undergoing cardiac surgery. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2008;52(2):446–451.
47. Garey KW, Dao T, Chen H, et al. Timing of vancomycin prophylaxis for cardiac surgery patients and the risk of surgical site infections. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2006;5:645–650.
48. Чернявский А. М., Таркова А. Р., Рузматов Т. М. и др. Инфекции в кардиохирургии. *Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова*. 2016. № 5. С. 64–68.
49. Габриэлян Н. И., Савостьянова О. А., Горская Е. М. и др. Эпидемиологическая и микробиологическая характеристика послеоперационного периода у пациентов старшего возраста в кардиохирургии. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2015;14(5):51–56.
50. Цой Е. Р., Зуева Л. П., Микаелян С. М. и др. Инфекции области хирургического вмешательства в кардиохирургии. *Результаты собственных исследований. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2020;19(3):52–56.
51. Алиев Н. М., Андриевских С. И., Давыдов И. В. Многофакторный анализ причин развития послеоперационных раневых осложнений. // *Сердечно-сосудистые заболевания. Тезисы докладов XXI всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов. М.: Издательство ФГБУ «НМИЦССХ им. А.Н. Бакулева» МЗ РФ*. 2016. С. 321.
52. Brown JR., Edwards FH, O'Connor GT, et al. The diabetic disadvantage: historical outcomes measures in diabetic patients undergoing cardiac surgery – the pre-intravenous insulin era // *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2006;8:281–288.
53. Speir AM, Kasirajan V, Barnett SD, et al. Additive costs of postoperative complications for isolated coronary artery bypass grafting patients in Virginia. *Annals of Thoracic Surgery*. 2009;88:40–45.
54. Jonkers D, Elenbaas T, Terporten P, et al. Prevalence of 90-days postoperative wound infections after cardiac surgery. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2003;23:97–102.
55. Shin YC, Kim SH, Kim DJ, et al. Sternal healing after coronary artery bypass grafting using bilateral internal thoracic arteries: assessment by computed tomography scan. *Korean Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2015;48:33–39.

## References

1. Bratzler DW, Houck PM. Antimicrobial prophylaxis for surgery: an advisory statement from the National Surgical Infection Prevention Project. *Clin Infect Dis*. 2004 Jun 15;38(12):1706–15. doi: 10.1086/421095.
2. Bratzler DW, Hunt DR. The surgical infection prevention and surgical care improvement projects: national initiatives to improve outcomes for patients having surgery. *Clinical Infectious Diseases*. 2006;4:322–330.
3. Bokeriya LA, Beloborodova NV. Infection in cardiac surgery. NCSSX im. AN Bakylev RAMN., Moscow 2007;582 (In Russ).
4. Bokeriya LA, Gudkova RG. Cardio-vascular surgery-2016. *Bolezni i vrogdennye anomalii sistemi krovoobrascheniya*. Moscow: NCSSX im. AN Bakylev. 2017:196 (In Russ).
5. Kazachek YV, Pomeshkina SA, Barbarash OL. Profilaktika infektsionnykh oslozhneniy v kardiokhirurgii. *Kompleksnyye problemy serdechno-sosudistykh zabolevaniy*. 2014;4:62–69 (In Russ).
6. Custovic A, Smajlovic J, Hadzic S, et al. Epidemiological surveillance of bacterial nosocomial infections in the surgical intensive care unit. *Materia Socio Medica*. 2014;26(1):7–11.
7. Abboud CS, Wey SB, Baltar VT. Risk factors for mediastinitis after cardiac surgery. *Annals of Thoracic Surgery*. 2004;77:676–683.
8. Ennker IC, Pietrowski D, Vöhringer L, et al. Surgical debridement, vacuum therapy and pectoralis plasty in poststernotomy mediastinitis. *Journal of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery*. 2009;62:1479–1483.
9. Graf K, Ott E, Vonberg RP, et al. Economic aspects of deep sternal wound infections. *European Journal of Cardiothoracic Surgery*. 2010;37:893–896.
10. Ridderstolpe L, Gilla H, Granfeldt H, et al. Superficial and deep sternal wound complications: incidence, risk factors and mortality. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*. 2001;20:1168–1175.
11. Lu JC, Grayson AD, Jha P, et al. Risk factors for sternal wound infection and mid-term survival following coronary artery bypass surgery. *European Journal of Cardiothoracic Surgery*. 2003;23:943–949.
12. Salehi Omran A, Karimi A, Ahmadi SH, et al. Superficial and deep sternal wound infection after more than 9000 coronary artery bypass graft (CABG): incidence, risk factors and mortality. *BMC Infectious Disease*. 2007;7:112–117.
13. Wang FD, Chang CH. Risk factors of deep sternal wound infections in coronary artery bypass graft surgery. *Journal of Cardiovascular Surgery*. 2000;41:709–713.
14. Асланов Б. И., Зуева Л. П., Колосовская Е. Н. и др. Принципы организации периоперационной антибиотикопрофилактики в учреждениях здравоохранения. *Федеральные клинические рекомендации*. М. 2014. Доступно на: <http://nasci.ru/?id=3370> ссылка активна на 28 октября 2020.
15. Anonymous. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System report, data summary from January 1992 through June 2004. *The American Journal of Infection Control*. 2004;32(2):470–485.
16. Robicsek F, Fokin A, Cook J, et al. Sternal instability after midline sternotomy. // *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2000;48:1–8.
17. El Oakley RM, Wright JE. Postoperative mediastinitis: classification and management. *Annals of Thoracic Surgery*. 1996;61:1030–1036.
18. Ulicny JRS, Hiratzka LF. The risk factors of median sternotomy infection: a current review. *Journal of Thoracic Cardiac Surgery*. 1991;6:338–351.
19. National Nosocomial Infections Surveillance System. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *The American Journal of Infection Control*. 2004;32:470–485.
20. Pasquali SK, Sun JL, d'Almada P, et al. Center variation in hospital costs for patients undergoing congenital heart surgery. *Circulation: Cardiovascular Quality Outcomes*. 2011;4:306–312.
21. Shih T, Zhang M, Kommareddi M, et al. Center-Level Variation in Infection Rates After Coronary Artery Bypass Grafting. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2014;7(2):567–573.
22. Loop FD, Lytle BW, Cosgrove DM, et al. Chamberlain memorial paper. Sternal wound complications after isolated coronary artery bypass grafting: early and late mortality, morbidity, and cost of care. *Annals of Thoracic Surgery*. 1990;49:179–187.
23. Mazzeffi M, Zivot J, Buchman T, et al. In-hospital mortality after cardiac surgery: patient characteristics, timing, and association with postoperative length of intensive care unit and hospital stay. *Annals of Thoracic Surgery*. 2014; (97)4:1220–1225.
24. Gorbunov VA, Dgordgikiy RK, Vagizov II. Prevention and treatment of wound infection in cardiac surgery patients [Abstract]. In: XXI All-Russian Congress of Cardiovascular Surgeons. Moscow: Izdatelstvo FGBU «NMISSX im. AN Bakylev. 2015. P. 321 (In Russ).
25. Bryan CS, Yarbrough WM. Preventing deep wound infection after coronary artery bypass grafting: a review. *Texas Heart Institutional Journal*. 2013;40:125–139.
26. Kanafani ZA, Arduino JM, Muhlbaier LH, et al. Incidence of and preoperative risk factors for *Staphylococcus aureus* bacteremia and chest wound infection after cardiac surgery. *Infection Control and Hospital Epidemiology*. 2009;30:242–248.
27. Karra R, McDermott L, Connelly S, et al. Risk factors for 1-year mortality after postoperative mediastinitis. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2006;132:537–543.
28. Filsoofi F, Castillo J.G., Rahmanian P.B., et al. Epidemiology of deep sternal wound infection in cardiac surgery // *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2009;23:488–494.
29. Gelljns AC, Moskowitz AJ, Acker MA, et al. Management practices and major infections after cardiac surgery // *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(4):372–81.
30. Taylor GJ, Mikell FL, Moses HW. Determinants of hospital charges for coronary artery bypass surgery: the economic consequences of postoperative complications. *The American Journal of Cardiology*. 1990;65:309–313.
31. Shahian DM, O'Brien SM, Filardo G, et al. The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 1—coronary artery bypass grafting surgery. *Annals of Thoracic Surgery*. 2009;88(1):2–22.
32. Shahian DM, Zhang M, Kommareddi M, et al. Center-Level Variation in Infection Rates After Coronary Artery Bypass Grafting. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2014; 7 (2):567–573.
33. Shahian DM, Kim SH, Kim DJ, et al. Sternal healing after coronary artery bypass grafting using bilateral internal thoracic arteries: assessment by computed tomography scan. *Korean Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2015;48:33–39.
34. Alwaqfi NR, Khader YS, Ibrahim KS, et al. Coronary artery bypass grafting: 30-day operative morbidity analysis in 1046 patients. *Journal of Clinical Medicine Research*. 2012;4(3):267–273.
35. Berrios-Torres SI, Mu Y, Edwards JR, et al. Improved risk adjustment in public reporting: coronary artery bypass graft surgical site infections. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2012;33:463–469.
36. Chia-Hui Shih B, Chung S, Kim H, et al. Outcomes and patency of complex configurations of composite grafts using bilateral internal thoracic arteries. *Korean Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2020;53(2):64–72.
37. Chung S, Wook SK, Dong SJ, et al. Outcomes of off-pump coronary bypass grafting with the bilateral internal thoracic artery for left ventricular dysfunction. *Journal of Korean Medical Science*. 2014;29:69–75.

38. Cristofolini M, Worlitzsch D, Wienke A, et al. Surgical site infections after coronary artery bypass graft surgery: incidence, perioperative hospital stay, readmissions, and revision surgeries. *Infection*. 2012;40:96-404.
39. El Bardissi AW, Aranki SF, Sheng S, et al. Trends in isolated coronary artery bypass grafting: an analysis of the Society of Thoracic Surgeons adult cardiac surgery database. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2012;143:273-28.
40. Fowler VG Jr, Kaye KS, Simel DL, et al. Staphylococcus aureus bacteremia after median sternotomy: clinical utility of blood culture results in the identification of postoperative mediastinitis. *Circulation*. 2003;108:73-78.
41. Gummert JF, Barten MJ, Hans C, et al. Mediastinitis and cardiac surgery: an updated risk factor analysis in 10,373 consecutive adult patients. *The Thoracic and Cardiovascular Surgeon*. 2002;50:87-91.
42. Hillis LD, Smith PK, Anderson JL, et al. 2011 ACCF/AHA Guideline for coronary artery bypass graft surgery: a report of the American College of Cardiology Foundation. American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2011;124:652-735.
43. Kubota H, Miyata H, Motomura N, et al. Deep sternal wound infection after cardiac surgery. *Journal of Cardiothoracic Surgery*. 2013;8:132-138.
44. Milano CA, Kesler K, Archibald N, et al. Mediastinitis after coronary artery bypass graft surgery: risk factors and long-term survival. *Circulation*. 1995;92:2245-2251.
45. Tom TS, Kruse MW, Reichman RT. Update: Methicillin-resistant Staphylococcus aureus screening and decolonization in cardiac surgery. *Annals of Thoracic Surgery*. 2009;88:695-702.
46. Garey KW, Lai D, Dao-Tran TK, et al. Interrupted time series analysis of vancomycin compared to cefuroxime for surgical prophylaxis in patients undergoing cardiac surgery. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2008;52(2):446-451.
47. Garey KW, Dao T, Chen H, et al. Timing of vancomycin prophylaxis for cardiac surgery patients and the risk of surgical site infections. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2006;5:645-650.
48. Chernyavskii AM, Tarkova AR, Ruzmatov TM et al. Infections in cardiac surgery. *Hirurgiya. Jurnal im NI Pirogova*. 2016;5:64-68 (In Russ).
49. Gabrielyan NI, Savostyanova OA, Gorskaya EM, et al. The epidemiological and microbiological characteristics of the postoperative period in older patients in cardiac surgery. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2015;14(5):51-55 (In Russ.). DOI: 10.31631/2073-3046-2015-14-5-51-55.
50. Tsoy ER, Zueva LP, Mikaelyan SM. Surgical site infection in cardiac surgery, open- heart surgery infection. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2020;19(3):52-56. (In Russ) DOI: 10.31631/2073-3046-2020-19-3-52-56.
51. Aliev NM, Andrievskih SI, Davidov IV. Multivariate analysis of the causes of postoperative wound complications [Abstract]. In: XXI All-Russian Congress of Cardiovascular Surgeons. Moscow: Izdatelstvo FGBU «NMCSSX im. AN Bakylev»; 2016. P. 321. (In Russ)
52. Brown JR, Edwards FH, O'Connor GT, et al. The diabetic disadvantage: historical outcomes measures in diabetic patients undergoing cardiac surgery – the pre-intravenous insulin era // Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2006;8:281-288.
53. Speir AM, Kasirajan V, Barnett SD, et al. Additive costs of postoperative complications for isolated coronary artery bypass grafting patients in Virginia. *Annals of Thoracic Surgery*. 2009;88:40-45.
54. Jonkers D, Elenbaas T, Terporten P, et al. Prevalence of 90-days postoperative wound infections after cardiac surgery. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2003;23:97-102.
55. Shin YC, Kim SH, Kim DJ, et al. Sternal healing after coronary artery bypass grafting using bilateral internal thoracic arteries: assessment by computed tomography scan. *Korean Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2015;48:33-39.

## Об авторах

- **Артем Вячеславович Степин** – к. м. н., заведующий отделением кардиохирургии Уральского института кардиологии, 620144, г. Екатеринбург, ул. 8-е Марта, 78 а. +7 (343) 295 13 76, arstepin@me.com. ORCID: 0000-0002-0104-2777.
- **Сергей Александрович Матвеев** – сердечно-сосудистый хирург Уральского института кардиологии. blackheart-7@yandex.ru.
- **Дмитрий Александрович Мамонтов** – сердечно-сосудистый хирург Уральского института кардиологии. Mamontovda@yandex.ru.

Поступила: 01.11.2020. Принята к печати: 10.12.2020.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

## About the Authors

- **Artem V Stepin** – Cand. Sci. (Med.), Head of Cardiac Surgery Department in Ural Institute of Cardiology, Russia, 620142 Ekaterinburg, 8<sup>th</sup> March 78a. +7 (343) 295-13-76, arstepin@me.com. ORCID: 0000-0002-0104-2777.
- **Matveev Sergey A.** – cardiac surgeon in Ural Institute of Cardiology. blackheart-7@yandex.ru.
- **Dmitry A. Mamontov** – cardiac surgeon in Ural Institute of Cardiology. Mamontovda@yandex.ru.

Received: 01.11.2020. Accepted: 10.12.2020.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

## ERRATA

Редакция приносит извинение читателям предыдущего номера журнала за допущенную ошибку на странице 2 неверно указаны авторы статьи

«Опоясывающий герпес: эпидемиологические особенности заболеваемости в 2019 году». Должно быть: А. Н. Каира, В. Ф. Лавров.



## РЕЗОЛЮЦИЯ всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы эпидемиологии инфекционных и неинфекционных болезней»

21–23 октября 2020 г., Москва

All-Russian scientific and practical conference with international participation

"Actual problems of the epidemiology of infectious and non-infectious diseases"

21–23 October 2020, Moscow

В работе конференции приняли участие 2846 человек, в том числе врачи различных специальностей, медицинские сестры и организаторы сестринского дела, специалисты Минздрава России, Роспотребнадзора, Росздравнадзора, научно-исследовательских институтов различных ведомств, высших учебных заведений и коммерческих структур, членов профессионального сообщества Национальной ассоциации специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (НП «НАСКИ»).

Среди участников конференции представители субъектов РФ всех федеральных округов страны, а также зарубежные коллеги из Республики Казахстан, Республики Молдова, Нидерландов, Норвегии, Франции, Бельгии.

За три дня конференции заслушан 151 доклад, проведено 2 пленарных, 9 секционных заседаний, 8 симпозиумов, две школы НАСКИ, мастер-класс, семинар, представлены 3 проблемные лекции.

В рамках конференции состоялись заседание Профильной комиссии по эпидемиологии Минздрава России, общее собрание членов НП «НАСКИ».

Были проведены учебные мероприятия, аккредитованные Координационным советом по развитию непрерывного медицинского и фармацевтического образования Минздрава России. Участники учебных мероприятий, прошедшие контроль присутствия, получают Свидетельство установленного образца о начислении 6 образовательных кредитов за каждый день конференции по истечению 14 дней от ее начала.

Материалы конференции опубликованы в научно-практическом журнале перечня ВАК «Эпидемиология и вакцинопрофилактика», а также в научном электронном «Журнале МедиАль».

На протяжении всей конференции была представлена виртуальная выставка современного медицинского оборудования, медицинских изделий, средств и технологий профилактики инфекций

(17 участников). Для посетителей выставки была проведена лотерея призов.

Конференция носила мультидисциплинарный характер, что нашло отражение в тематике докладов. Ключевыми тематическими направлениями конференции стали уроки пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19), становление и развитие профилактической медицины, проблемы профилактики актуальных инфекционных и неинфекционных заболеваний.

Направления профилактики новой коронавирусной инфекции (COVID-19) и обеспечения эпидемиологической безопасности медицинской деятельности в условиях пандемии были представлены на пленарном заседании, а также нашли отражение в секционных сообщениях. Особое внимание было уделено вопросам вакцинопрофилактики актуальных инфекций в аспекте обеспечения биологической безопасности, увеличения продолжительности и качества жизни. Текущая ситуация, связанная с пандемией новой коронавирусной инфекции, подтверждает важность продолжения работы по борьбе с инфекционными заболеваниями и совершенствованию системы вакцинопрофилактики с учетом современных тенденций и новых вызовов. В России сохраняются риски возникновения эпидемиологических угроз в части заболеваемости гемофильной инфекцией, коклюшем, менингококковой инфекцией, ветряной оспой, ротавирусной инфекцией, ВПЧ-ассоциированными заболеваниями. В связи с этим важны как реализация плановой иммунизации, так и разработка дополнительных мер по элиминации вакциноуправляемых инфекций и повышению эффективности иммунопрофилактики.

Тема обеспечения эпидемиологической безопасности медицинской деятельности, эпидемиологического надзора и контроля ИСМП, междисциплинарному взаимодействию при реализации программы стратегии контроля антимикробной терапии, развития лабораторного обеспечения

были освещены в секционных заседаниях, а также в работе Школы НАСКИ, мастер-класса.

Тематическая секция и ряд пленарных докладов были посвящены эпидемиологии и профилактике актуальных неинфекционных болезней, включая гигиенические аспекты профилактики с учетом цифровизации деятельности в условиях пандемии COVID-19.

В работе секции медицинских сестер были рассмотрены вопросы организации работы среднего медицинского персонала в условиях COVID-19, риск-ориентированного подхода к неспецифической профилактике ИСМП, профилактике инфекций на этапе амбулаторно-поликлинической помощи.

В рамках конференции были представлены современные подходы к практической деятельности в здравоохранении, основанные на внедрении принципов доказательной медицины.

Не остались без внимания участников конференции нормативно-правовые аспекты, проблемы клиники инфекционных болезней, антимикробной резистентности, разработки и совершенствования методов профилактики инфекционных и неинфекционных болезней.

#### **Заслушав и обсудив представленные доклады, конференция постановляет:**

Уроки пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) рассматривать как целевые направления научно-исследовательской методической и профилактической деятельности.

Содействовать разработке новых подходов к профилактике и совершенствованию системы эпидемиологического надзора за инфекциями.

Продолжить исследования сочетанного влияния индивидуальных и средовых факторов на состояние здоровья населения с учетом представления о генетических и эпигенетических особенностях популяции.

Обобщить опыт обеспечения эпидемиологической безопасности медицинской помощи в различных категориях медицинских организаций в условиях пандемии и изложить лучшие практики в виде методических рекомендаций, алгоритмов, сценариев и пр.

Разработать практические рекомендации по внутреннему контролю качества медицинской деятельности по разделу «Эпидемиологическая безопасность» (совместно с Росздравнадзором).

Продолжить работу по дальнейшему укреплению и развитию службы госпитальных эпидемиологов, важность которой подтверждена и пандемией новой коронавирусной инфекции.

Продолжить расширение сети эпидемиологов медицинских организаций, с этой целью обратиться в Минздрав России, чтобы ускорить утверждение крайне необходимых нормативных документов, регламентирующих лицензирование, штатную численность, стандарты оснащения и других аспектов деятельности эпидемиологов медицинских организаций.

Ходатайствовать перед Минздравом России о возврате в структуру его организаций дезинфекционных станций.

Направить в профильные министерства, отвечающие за проектирование и строительство медицинских организаций, консолидированные предложения о внесении в документы, регламентирующие проектирование медицинских организаций, дополнительных требований к проектирующим решениям для обеспечения профилактики заносов и внутрибольничного распространения инфекций.

Разработать планы, стандартные операционные процедуры, чек-листы для обеспечения эпидемиологической безопасности медицинских организаций при массовом поступлении инфекционных больных с заболеваниями, вызванными возбудителями 1–2-й групп патогенности.

Актуализировать стандартные операционные процедуры, чек-листы обеспечения эпидемиологической безопасности при работе персонала в «красных» зонах.

Обратиться в Министерство здравоохранения Российской Федерации с предложением закрепить в нормативных документах ведомства необходимость считать стратегической задачей, имеющей приоритетное значение для национальной безопасности страны, развитие эпидемиологической и инфекционной служб Министерства здравоохранения.

НП НАСКИ разработать в рамках НМО единую программу обучения медицинского персонала обеспечению эпидемиологической безопасности медицинской организации (для организаторов здравоохранения), профилактическим и противоэпидемическим мероприятиям при инфекциях, вызванных возбудителями 1–2-й групп патогенности (для врачей всех специальностей, врачей-эпидемиологов медицинских организаций, для среднего медицинского персонала), рекомендовать ее Министерству здравоохранения РФ для унификации обучения в медицинских вузах актуальным вопросам профилактики инфекционных болезней.

Способствовать развитию Календаря профилактических прививок с учетом существующих эпидемиологических угроз путем поэтапного расширения НКПП в части включения в него (с учетом отлагательных сроков и необходимых бюджетных ассигнований) вакцинации инактивированной полиомиелитной вакциной всей когорты новорожденных; вакцинации против гемофильной инфекции тип b (Hib), ротавирусной инфекции, менингококковой инфекции, ветряной оспы, папилломы человека, расширение когорты подлежащих вакцинации против коклюша.

Способствовать расширению практики использования в рамках Национального календаря профилактических прививок комбинированных вакцин, зарегистрированных на территории РФ.

Содействовать совершенствованию системы планирования профилактических прививок в части

## NASC Information

установления эффективного межведомственного взаимодействия и регламентированного порядка внесения изменений.

Ходатайствовать об обеспечении бесперебойных поставок произведенных на территории РФ иммунобиологических лекарственных препаратов (вакцин), необходимых для реализации Национального календаря профилактических прививок, через совершенствование процедуры государственных закупок в условиях долгосрочного планирования.

Ходатайствовать об оптимизации этапов «холодовой цепи» на всех ее уровнях, в том числе оснащением современным стационарным и транспортным холодильным оборудованием и средствами контроля температурного режима, необходимыми для хранения и транспортирования иммунобиологических препаратов.

Внести в стандарты оснащения ЛПО медицинские холодильники для хранения вакцин и ИЛП. Провести оснащение прививочных кабинетов медицинским холодильным оборудованием для хранения вакцин и ИЛП в соответствии с требованиями СанПин 3.3.2.3332-16 – холодильниками, «характеризующимися высокой степенью надежности, в том числе с технической возможностью длительного (не менее 24 часов) удержания надлежащего температурного режима внутри холодильной камеры при отключении электроэнергии, стабильностью температурного режима внутри камеры, не допускающей нарушения интервала температур в пределах от +2 °С до +8 °С. Исключить использование для хранения вакцин и ИЛП медицинской холодильной техники, не имеющей указаний в регистрационном удостоверении Росздравнадзора о применении ее «для хранения вакцин».

Рекомендовать организовать взаимодействие разработчиков-производителей вакцин и ИЛП и производителей холодильной медицинской техники с целью обеспечения серийного выпуска отечественного холодильного оборудования с учетом требований к температурному режиму хранения вакцин и ИЛП для сохранения их эффективности и безопасности.

Рекомендовать внести в стандарт оснащения кабинетов для вакцинопрофилактики и лабораторий для диагностики инфекционных заболеваний с целью обеспечения санитарно-гигиенического и противоэпидемического режима УФ-установки для обеззараживания воздуха и поверхностей с высокими УФ-дозами (не менее 25 мДж/см<sup>2</sup>) в соответствии с требованиями Руководства Р3.5.1904-04 «Использование ультрафиолетового бактерицидного излучения для обеззараживания воздуха в помещениях».

Обратиться в Министерство здравоохранения Российской Федерации с предложением о создании вертикально-интегрированной медицинской информационной системы (ВИМИС) по профилю

«Профпатология», предназначенной для мониторинга объективной медицинской информации о работнике на протяжении всей его трудовой траектории для принятия адекватных решений, направленных на сохранение его здоровья, установления связи заболевания с профессией.

Участвовать в исследованиях по изучению эффективности плановой вакцинопрофилактики в период пандемии COVID-19.

Продолжить работу по повышению приверженности медицинских работников и населения иммунопрофилактике инфекционных заболеваний:

- запланировать и согласовать с Минздравом России проведение региональных конференций по вакцинопрофилактике инфекционных болезней, включая вопросы приверженности к вакцинации медицинских работников, по всем федеральным округам Российской Федерации в 2021 году;
- провести широкомасштабное социологическое исследование по оценке приверженности медицинских работников РФ иммунопрофилактике на фоне пандемии новой коронавирусной инфекции;
- провести во всех субъектах РФ широкомасштабное социологическое исследование по оценке приверженности населения иммунопрофилактике на фоне пандемии новой коронавирусной инфекции;
- рекомендовать образовательным организациям, реализующим программы высшего и среднего профессионального образования, включить во все программы специальностей тему «здоровоохранение» с внесением в учебные планы всех специальностей дисциплину «иммунопрофилактика» объемом не менее 3 з.е.;
- продолжить регулярное проведение школ по иммунопрофилактике для врачей во всех субъектах РФ;
- рекомендовать образовательным организациям, реализующим программы высшего и среднего профессионального образования, создать студенческие волонтерские отряды для формирования приверженности иммунопрофилактике среди студентов немедицинских вузов и школьников;
- продолжить работу по обновлению информации сайта «Япривит»;
- рекомендовать создание во всех субъектах РФ сайтов по формированию приверженности иммунопрофилактике медицинских работников и населения.

Содействовать объединению усилий, эффективному взаимодействию всех эпидемиологов независимо от их ведомственной принадлежности.

Активизировать санитарно-просветительскую деятельность НП НАСКИ по вопросам профилактики актуальных инфекционных заболеваний через сайт и социальные сети.

# Эпидемиология Вакцинопрофилактика

- ООО «Нумиком» доводит до сведения подписчиков, что для своевременного получения вами журнала «Эпидемиология и Вакцинопрофилактика» в 2021 году необходимо оплатить квитанцию, приведенную ниже, и прислать в редакцию по электронной почте (epidemvac@yandex.ru) скан оплаченной квитанции, ФИО (полностью) и полный почтовый адрес получателя.
- Если подписчик – юридическое лицо, необходимо сообщить в редакцию по электронной почте полные реквизиты для выставления счета по безналичной оплате подписки на журнал на 2021 год. После оплаты счета прислать по электронной почте скан документа, подтверждающего оплату.

**Доставка журналов включена в стоимость подписки.**

**Стоимость подписки на 2021 год через редакцию с учетом почтовых расходов и НДС: одного экземпляра – 650 рублей, на полугодие – 1950 рублей, на год – 3900 рублей.**

Извещение	ООО «Нумиком» (наименование получателя платежа) 7702402120 (ИНН получателя платежа) № 40702 810 1026 8000 1869 (номер счета получателя платежа) в АО "АЛЬФА-БАНК" кор. счет 30101 810 2000 0000 0593 (наименование банка и банковские реквизиты) БИК 044525593 оплата годовой подписки на журнал «Эпидемиология и вакцинопрофилактика» (6 номеров) (наименование платежа) Дата: _____ Сумма: _____ руб. ____ коп. (прописью) Плательщик (подпись) _____
	Кассир
Квитанция	ООО «Нумиком» (наименование получателя платежа) 7702402120 (ИНН получателя платежа) № 40702 810 1026 8000 1869 (номер счета получателя платежа) в АО "АЛЬФА-БАНК" кор. счет 30101 810 2000 0000 0593 (наименование банка и банковские реквизиты) БИК 044525593 оплата годовой подписки на журнал «Эпидемиология и вакцинопрофилактика» (6 номеров) (наименование платежа) Дата: _____ Сумма: _____ руб. ____ коп. (прописью) Плательщик (подпись) _____



**Информация о плательщике:**

\_\_\_\_\_  
(ФИО, адрес доставки)

\_\_\_\_\_  
(ИНН налогоплательщика)

№

\_\_\_\_\_  
(номер лицевого счета (код) плательщика)

**Информация о плательщике:**

\_\_\_\_\_  
(ФИО, адрес доставки)

\_\_\_\_\_  
(ИНН налогоплательщика)

№

\_\_\_\_\_  
(номер лицевого счета (код) плательщика)



# МЕНАКТРА

**Защита с широким охватом серогрупп менингококка\***<sup>1</sup>

**Высокая иммуногенность, в том числе у детей раннего возраста<sup>1</sup>**

**Снижение частоты носительства в популяции и формирование коллективного иммунитета<sup>2</sup>**

**Современная конъюгированная 4-валентная менингококковая вакцина с 15-летним опытом клинического применения в мире<sup>3</sup>**

**Эффективная и безопасная защита от менингококков А, С, Y, W для детей с 9 месяцев, детей дошкольного и школьного возраста, подростков и взрослых**



В России вакцинация от менингококковой инфекции включена в **эпид. часть Национального календаря профилактических прививок для групп риска<sup>4</sup>**



- Около 15 лет используется в мире<sup>6</sup>
- Зарегистрирована в более чем **70-ти странах<sup>6</sup>**
- Включена в календари в 35 странах мира (в том числе в США, Канаде, Италии, Испании, Швейцарии, Англии, Греции)<sup>7</sup>



- Произведено более 100 миллионов доз<sup>5</sup>
- Удобная полностью жидкая форма позволяет **минимизировать риск ошибок и сократить время одной инъекции<sup>8</sup>**



- В России применяется с 2015 г.
- Поставляется в 85 регионов России

## К ГРУППАМ РИСКА ПО НИ ОТНОСЯТСЯ:<sup>5</sup>



**дети до 5 лет**  
(в связи с высокой заболеваемостью в данной возрастной группе);



**подростки в возрасте 13-17 лет**  
(в связи с повышенным уровнем носительства возбудителя в данной возрастной группе);



**профессиональные группы**  
(призывники, студенты, спортсмены, паломники на хадж, медицинские работники про профилю «инфекционные болезни», работники промышленных предприятий и вахтовые работники)



**Самым надежным и эффективным способом профилактики менингококковой инфекции является вакцинация**

Краткая инструкция: **ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ:** Менактра. **РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР:** ЛП-002636. **СОСТАВ:** Одна доза (0,5 мл) содержит: активные вещества: менингококковые конъюгаты (полисахарид + белок-носитель — дифтерийный анатоксин), полисахариды серогрупп А, С, Y и W-135 по 4 мкг каждого. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** профилактика инвазивной менингококковой инфекции, вызываемой *N. meningitidis* серогрупп А, С, Y и W-135 у лиц в возрасте от 9 мес. до 55 лет. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** известная гиперчувствительность к системным проявлениям к любому компоненту вакцины, включая дифтерийный анатоксин, или на предыдущее введение других вакцин, включающих те же компоненты; острые инфекционные и неинфекционные заболевания, обострение хронических заболеваний (в этих случаях вакцинацию проводят после выздоровления или в стадии ремиссии). **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** характер и частота выявленных в исследовании побочных эффектов различаются в зависимости от возраста прививаемых. В ходе клинических исследований у детей в возрасте от 9 до 18 мес. в течение 7 дней после вакцинации наиболее часто отмечались: чувствительность в месте инъекции и болезненность. В ходе клинических исследований у детей в возрасте от 2 до 10 лет наиболее часто отмечались: болезненность и покраснение в месте инъекции, раздражительность, диарея, сонливость, анорексия; у подростков в возрасте от 11 до 18 лет и у взрослых лиц от 18 до 55 лет наиболее часто отмечались: болезненность в месте инъекции, головная боль и повышенная утомляемость. **УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ:** при температуре от 2 до 8 °С. Не замораживать. Адаптировано из инструкции по медицинскому применению. Для ознакомления с другими побочными эффектами и частотой их возникновения, с мерами предосторожности при применении, способом применения, дозами и составом, с особыми указаниями, а также с другой необходимой информацией обратитесь к тексту полной официальной инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.

Представительство АО «Санofi-эвентис груп» (Франция). 125009, г. Москва, ул. Тверская, д. 22. Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11, www.sanofi.ru, www.privivka.ru

SPRU.MENAC.19.05.0129

SANOFI PASTEUR 

**МАТЕРИАЛ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ**