

2021

ЯНВАРЬ – ФЕВРАЛЬ
JANUARY – FEBRUARY

Том 20, № 1

Vol. 20, No 1

Эпидемиология и Вакцинопрофилактика

Epidemiology and Vaccinal Prevention Научно-практический журнал

Первый Московский государственный медицинский университет
имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)
Национальная ассоциация специалистов по контролю инфекций,
связанных с оказанием медицинской помощи (НАСКИ)

Особенности формирования гуморального
иммунитета у лиц с различными клиническими
проявлениями COVID-19

29

Безопасность и иммунологическая
эффективность отечественной комбинированной
тривакцины для профилактики кори, краснухи
и эпидемического паротита Вактривир®
при иммунизации детей 12 месяцев и 6 лет
(результаты простого слепого мультицентрового
сравнительного рандомизированного
клинического исследования)

32

Различные технологии получения
пневмококковых иммуногенов: определение
новых подходов к их разработке

78

Построение диалога с пациентом
о вакцинации
(научный обзор)

114

ПНЕВМОВАКС®23

(Вакцина пневмококковая, поливалентная)



ПНЕВМОВАКС®23 обеспечивает защиту от различных проявлений пневмококковой инфекции у пациентов из групп риска*

- ПНЕВМОВАКС®23 содержит **23** серотипа *Streptococcus pneumoniae*, что составляет **≈90%** серотипов, ответственных за инвазивные пневмококковые инфекции*
- Пациентам с хроническими заболеваниями (включая хронические болезни легких, сердца, сахарный диабет) рекомендуется **однократная вакцинация** полисахаридной пневмококковой 23-валентной вакциной**
- Лицам, подлежащим призыву на военную службу, рекомендована **1 доза** полисахаридной 23-валентной вакцины (не позднее, чем за 1 месяц до поступления в воинский коллектив)**



Ключевая информация по безопасности на основании инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения Пневмовакс® 23, регистрационный номер ЛП-003441

Название препарата: Пневмовакс® 23 (Вакцина пневмококковая, поливалентная). **Группировочное название:** вакцина для профилактики пневмококковых инфекций. **Противопоказания:** гиперчувствительность к любому компоненту вакцины; сильная реакция или поствакцинальное осложнение на предыдущее введение; острые инфекционные и неинфекционные заболевания; обострение хронических заболеваний являются временными противопоказаниями для проведения прививок. **С осторожностью:** лицам, получающим иммуносупрессивную терапию, лицам с тяжелыми формами нарушений сердечно-сосудистой и/или легочной функций. **Особые указания:** вакцинация с использованием вакцины Пневмовакс® 23 не будет защищать от заболеваний, вызываемых пневмококками тех капсульных типов, которые не входят в состав данной вакцины. Если введение вакцины Пневмовакс® 23 осуществляется лицам, получающим иммуносупрессивную терапию, уровень серовоточных антител может быть ниже ожидаемого и может иметь место недостаточность иммунного ответа на антигены пневмококка (см. подраздел «Сроки вакцинации»). Внутривенное введение может вызвать тяжелые местные побочные реакции. Как и в случае любой вакцины, вакцинация препаратом Пневмовакс® 23 может не привести к полной защите всех привитых. Вакцинация препаратом Пневмовакс® 23 может оказаться неэффективной для предотвращения инфекции, возникшей в результате перелома основания черепа или вытекания спинномозговой жидкости во внешнюю среду. У пациентов, состояние которых требует введения пенициллина (или других антибиотиков) для профилактики пневмококковой инфекции, такая профилактика не должна прекращаться после вакцинации препаратом Пневмовакс® 23. Следует проявлять особое внимание и принимать соответствующие меры предосторожности при введении препарата Пневмовакс® 23 лицам с тяжелыми формами нарушений сердечно-сосудистой и/или легочной функций. **Побочное действие:** Нарушения со стороны крови и лимфатической системы неизвестно: гемолитическая анемия*, лейкоцитоз, лимфаденит, лимфаденопатия, тромбоцитопения**; Нарушения со стороны иммунной системы неизвестно: анафилактические реакции, отек Квинке, серовоточная болезнь; Нарушения со стороны нервной системы неизвестно: фебрильные судороги, синдром Гийена-Барре, головная боль, парестезии, радикулоневропатия; Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта неизвестно: тошнота, рвота; Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей неизвестно: сыпь, крапивница, мультиформная эритема; Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани неизвестно: артралгия, артрит, миалгия; Общие расстройства и нарушения в месте введения очень часто: лихорадка (≥ 38,8°C) и следующие реакции в месте введения: эритема, местное уплотнение, болезненность, чувствительность, отек, прилив тепла редко: флегмона в месте инъекции* неизвестно: астеня, озноб, лихорадка, снижение подвижности конечности, в которую была сделана инъекция, недомогание, периферический отек†; Лабораторные и инструментальные данные неизвестно: повышение уровня С-реактивного

белка. * у пациентов, имевших иные гематологические заболевания; ** у пациентов со стабилизированной идиопатической тромбоцитопенической пурпурой; † с быстрым появлением после введения вакцины; †† конечности, в которую была сделана инъекция. **Показания к применению:** вакцина Пневмовакс® 23 предназначена для профилактики пневмококковой инфекции, вызываемой типами пневмококка, антигены которых входят в состав вакцины. Вакцина вводится лицам в возрасте 50 лет и старше, а также лицам старше 2 лет с повышенным риском развития пневмококковых инфекций. **Иммунокомпетентные лица:** плановая вакцинация лиц в возрасте 50 лет и старше; лица старше 2 лет, страдающие хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями (в том числе застойной сердечной недостаточностью и кардиомиопатией), хроническими заболеваниями легких (включая хроническую обструктивную болезнь легких и эмфизему) или сахарным диабетом; лица старше 2 лет, страдающие алкоголизмом, хроническими заболеваниями печени (в том числе цирроз печени) или с вытеканием спинномозговой жидкости; лица старше 2 лет с функциональной или анатомической аспленией (включая серповидно-клеточную анемию и спленэктомия); лица старше 2 лет, живущие в особых условиях внешней среды или особых социальных условиях (в том числе народы Крайнего Севера). **Иммунокомпрометированные лица:** лица старше 2 лет, в том числе страдающие ВИЧ-инфекцией, лейкозом, лимфомой, болезнью Ходжкина, множественной миеломой, распространенной злокачественной опухолью, хронической почечной недостаточностью или нефротическим синдромом, лица, получающие иммуносупрессивную химиотерапию (включая кортикостероиды), а также реципиенты после пересадки костного мозга или трансплантации органов.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение Мерк Шарп и Доум Б.В., Нидерланды

* Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Пневмовакс® 23. Регистрационный номер ЛП 003441-020216.

** Клинические рекомендации. Вакцинопрофилактика болезней органов дыхания в рамках первичной медико-санитарной помощи населению. Пульмонология. 2015;25(2):4-19. Приложено

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

ООО «МСД Фармасьютикалс»,
119021, Россия, г. Москва, ул. Тимирязевская, д. 11, стр. 1,
тел.: +7 (495) 916-7100, факс: +7 (495) 916-7094, www.msdl.ru
RU-PNX-00068 от 05.2020



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

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА: Акимкин В. Г., академик РАН, д. м. н., профессор (Москва, Россия)

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР: Брусина Е. Б., д. м. н., профессор (Кемерово, Россия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ: Миндлина А. Я., д. м. н., доцент (Москва, Россия)

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ: Ботвинкин А. Д., д. м. н., профессор (Иркутск, Россия); Ковалишена О. В., д. м. н., профессор (Нижегород, Россия); Костинов М. П., д. м. н., профессор (Москва, Россия); Кузин А. А., д. м. н. (Санкт-Петербург, Россия); Полибин Р. В., к. м. н., доцент (Москва, Россия); Савилов Е. Д., д. м. н., профессор (Иркутск, Россия); Семенов Т. А., д. м. н., профессор (Москва, 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., доцент (Москва, Россия)

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

EPIDEMIOLOGY & VACCINAL PREVENTION Scientific and Practical Journal

EDITOR-IN-CHIEF: Nikolay I. Briko, the RAS Academician, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director of F. Erismann Institute of Public Health, Head of Department of Epidemiology and Evidence-Based Medicine of the Sechenov University (Moscow, Russia)

DEPUTIE EDITOR-IN-CHIEF: Vasilii 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)

SCIENTIFIC EDITOR: Elena B. Brusina, Dr. Sci. (Med.), Professor (Kemerovo, Russia)

EXECUTIVE SECRETARY: Alla Ya. Mindlina, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD MEMBERS: Alexandr D. Botvinkin, Dr. Sci. (Med.), Professor (Irkutsk, Russia); Olga V. Kovalishena, Dr. Sci. (Med.), Professor (Nizhny Novgorod, Russia); Mikhail P. Kostinov, Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia); Alexandr A. Kuzin, Dr. Sci. (Med.) (St. Petersburg, Russia); Roman V. Polibin, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor (Moscow, Russia); Evgeny D. Savilov, Dr. Sci. (Med.), Professor (Irkutsk, Russia); Tatiana A. Semenenko, Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, 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.), Associate Professor (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); Lyudmila P. Zueva, Dr. Sci. (Med.), Professor (Saint Petersburg, 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); Igor O. Stoma, Doctor of Medical Sciences (Gomel, Republic of Belarus); 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.epidemiology.ru. Полная версия журнала в электронном виде доступна на сайтах журнала и Российской электронной библиотеки (www.elibrary.ru). DOI: 10.31631/2073-3046

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

Вакцины против Covid-19: сравнения, ограничения, спад пандемии и перспектива ОРВИ
 Е. П. Харченко 4

Оригинальные статьи

Особенности формирования гуморального иммунитета у лиц с различными клиническими проявлениями COVID-19
 Т. А. Платонова, А. А. Голубкова,
 Е. А. Карбовнича, С. С. Смирнова 20

Полирезистентность токсигенных клинических штаммов *Clostridium difficile* в детском онкологическом стационаре
 М. Г. Швыдка, А. М. Затевалов, Д. Т. Джандарова,
 С. Д. Митрохин, О. Е Орлова 26

Безопасность и иммунологическая эффективность отечественной комбинированной тривакцины для профилактики кори, краснухи и эпидемического паротита Вактривир® при иммунизации детей 12 месяцев и 6 лет (результаты простого слепого мультицентрового сравнительного рандомизированного клинического исследования)
 И. В. Фельдблюм, В. В. Романенко, К. А. Субботина,
 М. Г. Меньшикова, И. А. Окунева, А. Ю. Мусихина,
 Т. Э. Снитковская, Н. И. Маркович,
 А. Е. Ершов, Д. М. Трофимов 32

Практические аспекты эпидемиологии и вакцинопрофилактики

Мониторинг метициллинрезистентных штаммов стафилококка в многопрофильном стационаре Москвы с помощью молекулярно-биологических методов
 Т. С. Скачкова, М. Н. Замятин, О. А. Орлова,
 Н. А. Юмцунова, Н. Н. Лашенкова, В. С. Фомина,
 В. Г. Гусаров, А. А. Шеленков, Ю. В. Михайлова,
 Е. Н. Головешкина, В. Г. Акимкин 44

Анализ результатов мониторинга арбовирусных инфекций на территории Волгоградской области в 2019 г.
 А. О. Негоденко, Е. В. Молчанова, Д. Р. Прилепская,
 П. Ш. Коновалов, О. А. Павлюкова, Е. А. Скрынникова,
 И. В. Карунина, В. К. Фомина, Н. В. Бородай, Д. Н. Лучинин 51

Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в муниципальных образованиях Вологодской области
 Н. Х. Сванадзе, Р. А. Касимов,
 А. А. Орловский, Н. В. Лазарева 60

Приверженность отдельных групп населения вакцинопрофилактике гриппа: результаты анкетирования
 Т. А. Баянова, А. Г. Петрова, А. С. Ваняркина,
 Н. Ю. Куприянова, Т. А. Гаврилова 69

Обзор

Различные технологии получения пневмококковых иммуногенов: определение новых подходов к их разработке
 И. М. Грубер, О. М. Кукина,
 Н. Б. Егорова, О. В. Жигунова 76

Факторы риска развития злокачественных новообразований головы и шеи
 Е. Н. Белякова 92

Особенности формирования естественного и поствакцинального противодифтерийного антитоксического иммунитета
 Е. А. Шмельёва, Т. Н. Попова, А. В. Сафронова 100

Построение диалога с пациентом о вакцинации (научный обзор)
 К. Д. Ермоленко, С. М. Харит, А. А. Рулева, Л. Ю. Дроздова 114

Информация

Мир начинает осознавать необходимость равноправного доступа к вакцинам 19

Передача SARS-CoV-2 от людей без симптомов COVID-19 25

Всемирный день иммунитета 43

ВОЗ подтверждает данные Роспотребнадзора о первом в мире случае инфицирования человека вирусом гриппа птиц A(H5N8) 75

Создание сотрудничающего центра ВОЗ на базе Российского научно-исследовательского противочумного института «Микроб» 91

С начала пандемии в ЦНИИ эпидемиологии выполнено 2 миллиона тестов на COVID-19 124

Некролог

Евгений Николаевич Беляев 125

Николай Николаевич Филатов 126

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», ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (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. Сайты: www.epidemvac.ru, www.epidemvac.ru/en
 Тираж: 2500 экз. Отпечатано в ООО «Тверская фабрика печати»: Беляковский пер., 46, Тверь, Россия.

CONTENTS

Problem-Solving Article

- Vaccines against Covid-19: Comparison, Limitations, the Decrease of Pandemic and the Perspective of Viral Respiratory Diseases
EP Kharchenko 4

Original Articles

- Features of the Formation of Humoral Immunity in Individuals with Various Clinical Manifestations of COVID-19
TA Platonova, AA Golubkova, EA Karbovnichaya, SS Smirnova 20

- Assessment of the Effect of Multidrug Resistance Clostridium difficile Clinical Strains on the Dynamics of Clostridium difficile Infection Rate at Pediatric Oncological Hospital
MG Shvydkaya, AM Zatevalov, DT Dzhandarova, SD Mitrokhin, OE Orlova 26

- Safety and Immunological Effectiveness of the Domestic Combined Trivaccine for the Prevention of Measles, Rubella and Mumps Vaktrivir® in Children 12 Months and 6 Years of Age (Results of a Simple Blind Multicenter Comparative Randomized Clinical Trial)
IV Feldblium, VV Romanenko, KA Subbotina, MG Menshikova, IA Okuneva, AY Musikhina, TE Snitkovskaya, NI Marcovich, AE Ershov, DM Trofimov 32

Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

- Monitoring Methicillin-Resistant Staphylococcus Strains in the Moscow Medical and Surgical Center using Molecular-Biological Methods
TS Skachkova, MN Zamyatin, OA Orlova, NA Yumtsunova, NN Lashenkova, VS Fomina, VG Gusarov, AA Shelentov 44

- Analysis of the Results of Monitoring Arbovirus Infections in the Volgograd Region in 2019
AO Negodenko, EV Molchanova, DR Prilepskaya, PSh Konovalov, OA Pavlyukova, EA Skrynnikova, IV Karunina, VK Fomina, NV Boroday, DN Luchinin 51

- Prevalence of Cardiovascular Disease Risk Factors in Vologda Oblast Districts
NKh. Svanadze, RA Kasimov, AA Orlovsky, NV Lazareva 60

- Adherence Population to Vaccination of Influenza: Survey Results
TA Bayanova, AG Petrova, AS Vanyarkina, NYu Kupriyanova, TA Gavrilova 69

Review

- Different Technologies for Obtaining Pneumococcal Immunogens
IM Gruber, OM Kukina, NB Egorova, OV Zhigunova 76

- Risk Factors for the Development of Malignant Tumors of the Head and Neck
EN Belyakova 92

- Formation Features of the Natural and Post-Vaccination Anti-Diphtheria Antitoxic Immunity
EA Shmeleva, TN Popova, AV Saphronova 100

- Establishing a Dialogue with a Patient on Vaccination (Scientific Review)
KD Ermolenko, SM Kharit, AA Ruleva, LYu Drozdova 114

Information

- Call to Action: Vaccine Equity Declaration 19

- SARS-CoV-2 Transmission From People Without COVID-19 Symptoms 25

- World Immunity Day 43

- WHO Confirms Rospotrebnadzor Data on World's First Human Infection with Avian Influenza A (H5N8) Virus 75

- Creation of a WHO Collaborating Center on the Basis of the Russian Research Anti-Plague Institute «Microbe» 91

- Since the Beginning of the Pandemic, the Central Research Institute of Epidemiology has Completed 2 Million Tests for COVID-19..... 124

Obituary

- E Belyaev 125
N Filatov 126

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», I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Noncommercial partnership «National Association of the Specialists in Control of Health Care-Associated Infections»: <http://nasci.ru>. © Publisher LLC «Numikom»: Verkhnyaya Krasnoselskaya str., 10-1-57, 107140, Moscow, Russia. Editorial staff of the journal «Epidemiology and Vaccinal Prevention»: Editor – A. M. Saardak. Layout – O. Krainova. Proofreader – E. Yasinskaya. Verkhnyaya Krasnoselskaya str., 10-1-57, 107140, Moscow, Russia. Tel. +7 926 480 73 84. E-mail: epidemvac@yandex.ru. Websites: www.epidemvac.ru, www.epidemvac.ru/en
Circulation: 2500 copies. Printed in LLC «Tver factory of print»: Belyakosky lane, 46, Tver, Russia.

Вакцины против Covid-19: сравнения, ограничения, спад пандемии и перспектива ОРВИ

Е. П. Харченко*

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

Резюме

Актуальность. Вакцины рассматриваются как эффективное средство для контроля распространения пандемии Covid-19, и их разработка, анализ и сравнение их свойств представляется важным для выявления среди них наиболее безопасной и эффективной. К концу 2020 г. два типа вакцин (векторная и мРНК) были лицензированы для вакцинации населения. **Цель.** Сравнить особенности зарегистрированных вакцин и описать ограничения. **Выводы.** Поскольку оба типа вакцин обнаруживают высокую эффективность в индукции антител к SARS-Cov-2 (у более 90% привитых), полезность обоих типов вакцин в блокировании распространения пандемии Covid-19 не подлежит сомнению. В обеих вакцинах S-белок в итоге служит источником иммуоэпитопов, и они имеют ограничения для применения. Вакцинам с мРНК свойственны серьезные осложнения, наименьший потенциал в формировании натренированного иммунитета, реализуемого врожденной иммунной системой, и показана возможность включения их в геном прививаемых. Низкая частота случаев гриппа в текущем эпидсезоне служит свидетельством интерференции между SARS-Cov-2 и вирусами гриппа. По прошествии пандемии Covid-19 в эпидсезонах среди вирусов, вызывающих ОРВИ, возможно, будут превалировать коронавирусы. В России начавшийся в январе – феврале спад заражаемости Covid-19 обусловлен, по-видимому, сформировавшимся ранее гетерогенным коллективным иммунитетом.

Ключевые слова: Covid-19, коронавирус, вакцины, иммунитет, ОРВИ

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Харченко Е. П. Вакцины против Covid-19: сравнения, ограничения, спад пандемии и перспектива ОРВИ. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2020;20(1): 4–19. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-20-1-4-19>.

Vaccines against Covid-19: Comparison, Limitations, the Decrease of Pandemic and the Perspective of Viral Respiratory Diseases

EP Kharchenko**

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

Abstract

Relevance. Vaccines are regarded as an effective means for control of the Covid-19 pandemic spreading and their search, analysis, and comparison of their features are important for elucidating the most safe and effective one. **Aim.** At the end of 2020 two types of vaccines (viral based vaccines and mRNA vaccines) have been licensed to vaccinate. The aim is to compare their features for objective substantiation of their application. **Conclusions.** As both vaccine types have high effectiveness in inducing antibodies to SARS-Cov-2 (in more 90% recipients) the utility of each vaccine type in blocking the Covid-19 pandemic spreading is beyond doubt. In both vaccine types eventually S protein is the antigen source, and they have limitations for vaccination. In comparison with the vector vaccines mRNA vaccines may induce serious complications, have the least potential to induce trained immunity and can be included into the recipient's genome. The low frequency of influenza cases in the current epidemic season serves as an of interference between SARS-Cov-2 and influenza viruses. In epidemic seasons after the Covid-19 pandemic coronaviruses may dominate amongst viruses inducing acute respiratory viruses diseases. It is likely that the decline of the Covid-19 case count (in December-January) in Russia is determined by the heterologous collective immunity formed earlier.

Keywords: Covid-19, SARS-Cov-2, vaccines, immunity, viral respiratory diseases

No conflict of interest to declare.

For citation: Kharchenko EP. Vaccines against Covid-19: comparison, limitations, the decrease of pandemic and the perspective of viral respiratory diseases. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2020;20(1): 4–19 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-20-1-4-19>.

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

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

К концу 2020 г. стали доступными, пройдя все стадии клинических испытаний, несколько вакцин против коронавируса SARS-Cov-2. Лидерами в гонке оказались векторные вакцины на основе человеческих и обезьяньего аденовирусов и мРНК-вакцины. За ними следует пептидная вакцина. Хотя во всех трех типах вакцин источником антигенов SARS-Cov-2 в итоге служит S-белок, презентация их клеткам иммунной системы (ИС), особенно врожденной ИС (ВИС), реализуется по-разному, что может предопределять особенности иммунного ответа на вакцины, например, полноты его и длительности. В эволюционном аспекте система адаптивной ИС является надстройкой ВИС. Как начальные, так и завершающие этапы специфического иммунного ответа протекают с обязательным участием механизмов ВИС.

По сравнению с векторными вакцинами, на начальном этапе контакт мРНК-вакцины с рецепторами клеток ВИС редуцирован и ограничен лишь участием ее эндосомальных рецепторов, распознающих однонитевую РНК, что не может не повлиять на полноту реализации механизмов натренированного иммунитета (trained immunity) (НИ), обеспечиваемого ВИС, и формирования ими иммунной памяти к SARS-Cov-2. Наличие в S-белке последовательностей, гомологичных белкам других вирусов, в том числе и вызывающих ОРВИ, может обуславливать при инфицировании SARS-Cov-2 или вакцинации против него формирование гетерологичного иммунитета. Поэтому **цель статьи** – рассмотреть S-белок как мишень ИС и вызываемый вакцинами НИ, сравнив особенности векторных вакцин и мРНК-вакцин, а также перспективы изменения эпидемиологии ОРВИ как в аспекте пандемии Covid-19, так и вакцинации против него.

S-белок как мишень иммунной системы

S-белок наиболее изменчив у представителей различных родов *Coronavirinae* и рассматривается

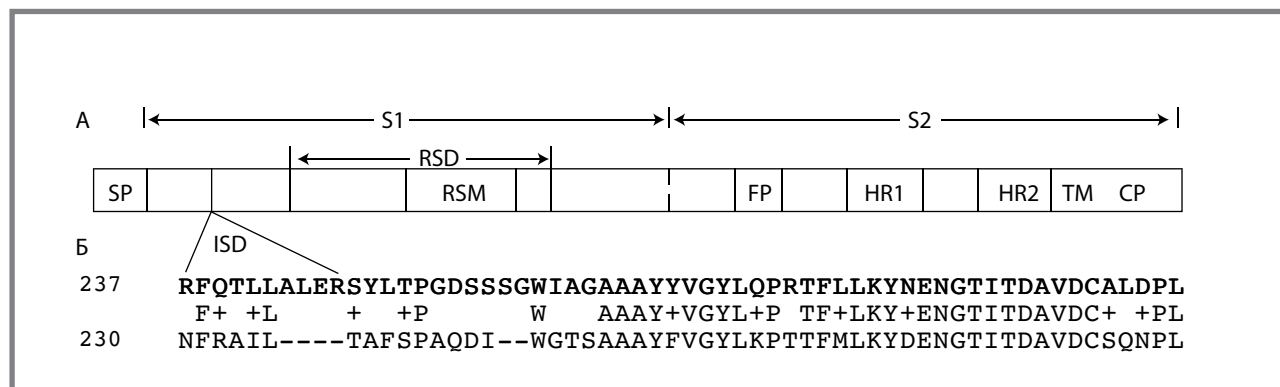
как ответственный за их трансмиссивность и адаптацию. К нему вырабатывается наиболее широкий спектр антител при инфицировании коронавирусами и иммунизации. Для описания особенностей изменения S-белка коронавируса SARS-Cov2 обратимся сначала к рисунку 1, где приведена схема организации гена.

S-белок функционирует в вирионе в виде тримера, и им осуществляется вход вируса в клетку через взаимодействие с клеточным рецептором. У SARS-CoV и SARS-Cov2 им является ангиотензин-конвертирующий фермент 2, распределенный в различных тканях человека [1]. Из двух субъединиц S-белка (S1 и S2) S1-субъединица формирует головку S-белка, и в ее С-концевой области располагается рецептор-узнающий домен. Две функционально разные субъединицы в S-белке SARS-Cov2 проявляют разные тенденции в изменении их первичной структуры. Меньше изменений претерпевает S2-субъединица, поэтому она рассматривается как более консервативная, чем S1-субъединица. В результате вставок длина S-белка увеличилась на 18 аминокислот, и весь этот прирост приходится на S1-субъединицу. Особенно следует отметить возрастание доли основных аминокислот (аргинина, лизина и гистидина) при большем снижении этих дикарбоновых аминокислот. Для уточнения таких изменений в таблице 1 приводятся дополнительно данные по аминокислотному составу каждой из субъединиц S-белков SARS-Cov2.

Характерно, что рецептор S-белка SARS-Cov-2 ангиотензин-конвертирующий энзим-2 из-за преобладания в нем дикарбоновых аминокислот над содержанием аргинина и лизина имеет выраженную отрицательную полярность (см. табл. 1), что увеличивает как вероятность связывания его S-белком, так и силу электростатического взаимодействия с ним, и в результате обеспечивает SARS-Cov2 более высокую, чем у SARS-Cov, контагиозность.

Рисунок 1. Схема организации S белка SARS-Cov-2

Figure 1. The schematic representation of the S protein SARS-Cov-2 functional domains



Примечание: А – S1 и S2 субъединицы белка S, SP – сигнальный пептид, ISD – иммуносупрессивный домен, RBD – рецептор-связывающий домен, RBM – рецептор связывающий мотив, FP – пептид слияния, HR – гептадный повтор, TM – трансмембранный домен, CP – цитоплазматический домен; Б : элаймент фрагментов S1 коронавирусов SARS-Cov-2 и SARS-Cov.

Notes: A – S1 and S2 are the subunits of the S-protein, SP – signal peptide, ISD – immunosuppressive domain, RBD – receptor-binding domain, RBM – receptor-binding motif, FP – fusion peptide, HR – heptad repeat, TM – transmembrane domain, CP – cytoplasmic peptide; B – the alignment of SARS-Cov-2 and SARS-Cov S1 fragments.

Таблица 1. Аминокислотный состав S-белка SARS-Cov-2 и его рецепторов
Table 1. Amino acid content of coronavirus structural proteins and its receptors

	K	R	H	D	E	P	C	L	I	V	A	Y	W	F	G	M	N	Q	S	T	
ACE2	42	28	16	39	54	35	8	70	31	40	46	32	21	35	36	25	49	36	45	35	(723 а.к.)
NRP1	57	37	24	53	64	53	22	62	60	53	40	38	18	39	86	20	45	28	73	51	(923 а.к.)
S SARS-CoV-2	61	42	17	62	48	58	40	108	76	97	79	54	12	77	82	14	88	62	99	97	(1273 а.к.)
S1 SARS-CoV-2	30	29	9	31	23	37	20	54	34	57	37	36	7	49	45	4	54	28	55	58	(697 а.к.)
S2 SARS-CoV-2	31	13	8	31	25	21	20	54	42	40	42	18	5	28	37	10	34	34	44	39	(576 а.к.)

Примечание: длина белка приведена в скобках, а. к. – аминокислота; ACE2 – ангиотензин-конвертирующий фермент-2, NRP1 – нейропилин 1.
 Note: the protein length is in parentheses. ACE2 – angiotensin-converting enzyme 2; NRP1 – neuropilin 1; S – spike protein; S1 and S2 – spike subunits; SARS-CoV-2 – coronavirus;

Необычность структуры S-белка SARS-Cov2, по сравнению с таковой SARS-CoV, проявляется множеством протяженных вставок в ее S1-субъединице [2]. С включением в структуру S1-субъединицы (в ее N-конце) пептида ALHR сформировалась последовательность 237RFQTLALHR246 (рис.1, Б), гомологичная иммуносупрессивным доменам, встречающимся в ретровирусах животных и человека, в синцитинах человеческой плаценты и в белках высокопатогенных вирусов (вирусов гриппа, Эбола, Ласа, болезни Марбурга и др.) [3]. К сожалению, и на сегодняшний день неясны механизмы действия иммуносупрессивных доменов в составе белков, не установлено, как они действуют на компоненты ИС. Сами структуры иммуносупрессивных доменов могут заметно дивергировать, и для их функционализации важны особенности фланкирующих их последовательностей [3]. Единство гомологии иммуносупрессивных доменов разного происхождения проявляется в наличии гидрофобного ядра и фланкирования их с обоих концов остатками аргинина. Примечательно, что у SARS-Cov-2 к N-концу иммуносупрессивного домена примыкает трипептид NIT (см. рис.1, Б), представляющий потенциально сайт гликозилирования. Как и другим белкам, S-белку SARS-Cov-2 свойственно наличие в его структуре множества внутренне дезорганизованных последовательностей (например, 599TPGTNTSNQ607, полностью состоящей из полярных аминокислот), потенциально придающих S-белку функциональное разнообразие, отягощающее патогенез Covid-19.

Удлинение и изменение аминокислотного состава S1-субъединицы S-белка SARS-Cov-2 могло бы быть причиной изменения специфичности его рецептор-связывающего домена, влекущего узнавание им нескольких рецепторов и расширяющего тропность вируса, облегчая и ускоряя трансмиссивность, чем можно было бы объяснить высокую контагиозность SARS-Cov-2. Если для SARS-Cov рецептором служит только ангиотензин-конвертирующий фермент-2, то для S-белка SARS-Cov-2 установлен дополнительный рецептор – нейропилин-1 [4]. Анализ его аминокислотного состава выявил, что, в противоположность S1-субъединице, у него преобладают дикарбоновые аминокислоты D и E

(табл. 1), т. е. и ему свойственна отрицательная полярность, что дает основание полагать о важности электростатического (ионного) взаимодействия S-белка SARS-Cov-2 с его клеточными рецепторами и объяснить в более широком аспекте эффект терапии Covid-19 ингаляциями гепарина [5], являющегося природным сульфатированным полисахаридом и способного к связыванию как с SARS-Cov-2, так и с белками системы гемостаза, обладающими положительной полярностью, в частности с фактором XI, калликреином и урокиназным активатором плазминогена.

Важность основных аминокислот для контагиозности SARS-Cov-2 подтверждает новая мутация D614G в составе S1 субъединицы штамма SARS-Cov-2, ныне циркулирующего по всем континентам, которая, как предполагают, придала вирусу большую контагиозность и повлияла на характер пандемии Covid-19, вызвав новую, более сильную волну заражений, не повлияв на вирулентность SARS-Cov-2 [6]. Эта мутация имеет две особенности: она уменьшила содержание отрицательно заряженных аминокислот в S1-субъединице, с одной стороны, и, с другой стороны, придала молекуле большую гибкость, так как глицин имеет тенденцию находиться в петлях белка, обеспечивая минимальные стерические препятствия при вращении и размещении соседних групп. В итоге, на функциональном уровне новая мутация, по-видимому, увеличила вероятность В итоге, на функциональном уровне новая мутация, по-видимому, увеличила вероятность и спектр узнавания S-белком SARS клеточных рецепторов хозяина, и за счет этого значительно усилилась трансмиссивность вируса.

В 2020 г. в осеннюю волну пандемии стала более явственнее проявляться изменчивость S-белка SARS-Cov-2. Практически во всех регионах мира штамм SARS-Cov-2 с мутацией D614G в S-белке стал доминирующим. Ему сопутствуют более 10 000 штаммов с мутациями L18F, A222V и S477N. Будущую тенденцию мутирования S-белка можно предвидеть по мутациям, встречающимся более 1000 раз: R21I, D80Y, S98F, N439K, D936Y, G1166V. Состав приведенных 10 наиболее часто встречающихся мутаций (данные были извлечены из доступной базы данных по SARS-Cov-2, GISAID,

<http://www.platform.gisaid.org>) свидетельствует, во-первых, о преобладании их локализации в S1-субъединице S-белка и, во-вторых, о более частых заменах гидрофильных аминокислот гидрофобными. Вторая особенность мутирования S-белка может обуславливать возникновение у мутантных штаммов резистентности к антителам, индуцируемыми вакцинами. Однако возникший в конце 2020 г. в Великобритании и распространяющийся по другим регионам новый штамм SARS-Cov-2 (предварительно обозначенный как SARS-CoV-2 VUI 202012/01) с возросшей контагиозностью содержит мутаций в 9 сайтах, из которых 6, включая 2 делеции, приходится на S1-субъединицу (делеции 69-70 и 144, N501Y, A570D, D614G, P681H) [7] без изменения чувствительности к специфическим SARS-Cov-2 антителам. Штаммы, выделенные в ЮАР, в дополнение мутации D614G в S-белке, первоначально пополнились 5 мутациями (D80A, D215G, E484K, N501Y и A701V) и позднее еще 3 (L18F, R246I и K417N) [8]. В результате в S1-субъединице возросло преобладание положительно заряженных аминокислот над отрицательно заряженными, вследствие чего повысилась вероятность связывания SARS-Cov-2 с его клеточными рецепторами ангиотензин-конвертирующим энзимом-2 и нейропилином-1, характеризующимися выраженной отрицательной полярностью, что усиливает потенциал контагиозности мутировавшего штамма и объясняет быстрое расширение географии его распространения.

Использование в качестве модели эволюции SARS-Cov-2 в иммунной популяции, длительное соинкубирование *in vitro* SARS-Cov-2 с сильно нейтрализующей его конвалесцентной плазмой позволило установить, что трех мутаций в S1-субъединице оказалось достаточно для ускользания от нейтрализующего действия конвалесцентной плазмы. Одной из мутаций является E484K в рецептор-связывающем домене, выявленная в вышеупомянутых новых штаммах из Великобритании и ЮАР. Вторая мутация представлена делецией F140, а третья – вставкой между Y248 и L249 в последовательности 11 аминокислот KTRNKSTSRRE, включающей в себе сайт (NKS) гликозилирования [9]. Другая ее особенность – преобладание в ней положительно заряженных аминокислот. Загадкой представляется источник этой длинной вставки. Картирование в S-белке изменений, позволяющих избегать антител, используемых для лечения COVID-19, выявило другое множество эскейп-мутаций [10]. Как возникновение новых быстро распространяющихся штаммов SARS-Cov-2, выделенных в Великобритании и ЮАР, так и эксперименты *in vitro* по выявлению мутаций в S-белке, позволяющих ускользать от ИС, служат свидетельством того, что пути избегания ИС коронавирусом многочисленны, что служит сигналом к созданию универсальной вакцины, нацеленной на консервативные области S-белка [11].

S-белок SARS-Cov-2 содержит множество последовательностей, гомологичных разным белкам человека, что обуславливает сложную картину иммунных взаимодействий и обрекает Covid-19 на пестроту клинической симптоматики с его частым затяжным течением и системным поражением организма из-за активного вовлечения в патогенез (в дополнение к цитокиновому шторму) и адаптивной ИС. Происходит, возможно, образование антител к SARS-Cov-2, реагирующих перекрестно с белками хозяина, входящих в состав тех функциональных систем организма человека, нарушение которых определяет симптоматику Covid-19 (включающей, помимо пневмонита, нарушения иммунной, нервной и сердечно-сосудистой систем, желудочно-кишечного тракта, почек, кожи, повышенную склонность к тромбообразованию, потерю вкуса и обоняния) и отражает нарушения глобального регуляторного континуума организма [12]. Хотелось бы особо оговорить, что S-белок SARS-Cov-2 отличается высоким содержанием последовательностей, гомологичных белкам гемостаза, и их высвобождение протеолизом и выход в циркуляцию потенциально могли бы быть триггером повышенного тромбообразования при Covid-19 [5].

Резюмируя особенности S-белка SARS-Cov-2 как субстрата вакцин, следует отметить его возрастающую изменчивость, вызывающую опасения относительно возникновения на протяжении пандемии новых штаммов SARS-Cov-2, к которым уже разработанные вакцины будут малоэффективны. В предвидении повторных волн коронавирусной пандемии, как и возникновения новых эпидемий и пандемий, исследователи уже обратились к поискам вакцин с перекрестной активностью к S-белку, следуя фактически идеологии разработки универсальной вакцины против ВИЧ и вирусов гриппа и пока еще не восприняв уроки из неудач следования этому направлению, характеризующему критиками как «алхимическая мечта» [13]. Если в случае вирусов гриппа эволюция его фрагментарного генома не сказывается на длине его генов и соответственно белков, то эволюция S-белка коронавирусов, даже в рамках короткого временного отрезка, претерпевает и точечные, и крупные изменения, потенциально позволяющие избежать действия вакцин.

Вакцины и натренированный иммунитет

Способность вакцинации обеспечить защиту против инфекций ограничена возможностями самой ИС и особенностями ее эволюционного формирования. Подавляющее большинство животных (беспозвоночных) защищены от инфекций ВИС. Ум человеческий, используя вакцины в защите от инфекций, ориентирован преимущественно на вовлечение адаптивной ИС, прибегая все чаще к «индукции неестественного иммунитета» [14]. Не обусловлены ли трудности в создании вакцин против новых инфекций недостаточным вовлечением ВИС?

Будучи надстройкой ВИС, адаптивная ИС восприняла все ее ранее сформировавшиеся базисные механизмы. Эффекторная реакция ИС инструктируется клетками ВИС, индуцируя создание клона клеток адаптивной ИС, специфичных к конкретному патогену. Отсутствие таких специфичных лимфоцитов в адаптивной ИС обрекает организм противостоять патогену только средствами ВИС. Нередко при бессимптомном течении инфекции (конкретный пример – большинство случаев SARS-Cov-2 протекает бессимптомно) ВИС справляется с патогеном и без активного участия адаптивной ИС. Сценарии эффекторного ответа в пределах ВИС у человека связаны с выделением различных цитокинов, фагоцитозом, участием (как и при воспалении) кислородзависимых и кислороднезависимых механизмов элиминации патогенов либо с вовлечением различных антибиотических пептидов и системы комплимента. Возраст механизмов ВИС, по-видимому, определяется длительностью существования эукариот, намного превосходя возраст адаптивной ИС, и поэтому они функционально глубже связаны с системами организма. В эволюционной иерархии врожденными защитными механизмами наделены все живые организмы: от одноклеточных до многоклеточных. Не будет преувеличением сказать, что каждая клетка в организме при первой встрече с опасностью пытается противостоять ей имеющимися у нее средствами. Замечательная особенность ВИС, открытая сравнительно недавно, – формирование ею НИ [15].

Концептуально под НИ подразумевается долговременное функциональное перепрограммирование клеток ВИС, вызываемое экзогенными и эндогенными стимулами и ведущее к измененному ее ответу на вторичное стимулирование после возврата в неактивное состояние. Вторичный ответ на последующий неспецифический стимул может быть изменен таким образом, что клетки ВИС реагируют более или менее сильно, чем при первичном стимулировании, обеспечивая адаптированный ответ по контексту и времени вторичного стимулирования. Премированные клетки ВИС обеспечивают более высокую резистентность не только ко вторичной инфекции того же самого патогена, но и к неродственному (перекрестная защита) в течение продолжительного времени. По существу, НИ служит проявлением иммунной памяти у клеток ВИС. В противоположность адаптивному иммунитету НИ обеспечивается эпигенетическим перепрограммированием транскрипционных путей клеток ВИС [16]. Эпигенетическое перепрограммирование является результатом митотических и мейотических наследуемых изменений в функционировании генома. Эти изменения не могут быть объяснены трансформацией первичной структуры ДНК, поскольку обусловлены структурными адаптациями в хромосомах и фиксированием состояния их преобразованной активности.

Давно было замечено, что вакцины против туберкулеза, оспы, кори и полиомиелита обеспечивали неспецифическую защиту против других инфекционных патогенов. Новым, но не удивительным и неожиданным, примером проявления НИ служит связь между смертностью от COVID-19 в разных странах и тем, как давно и насколько широко в них применяли предназначенную для борьбы с туберкулезом вакцину БЦЖ [17,18]. По сравнению со взрослыми, иммунная (вакцинная) история детей «свежее», и степень проявления НИ у детей будет отличаться от такового у взрослых. Возможно, по этой причине у детей отмечается наименьшая уязвимость к поражению SARS-Cov-2.

Длительность проявления НИ от момента воздействия на ИС патогеном или патогенассоциированными молекулярными паттернами оценивают от 3 месяцев до года [15,16]. Но пример связи между смертностью по COVID-19 и вакцинацией БЦЖ свидетельствует о том, что НИ может простираться и на более длительный период и, возможно, пожизненно. Искоренение оспы послужило для ВОЗ обоснованием прекратить иммунизацию против нее, поскольку эта иммунизация генерировала очень сильные гетерогенные иммунные реакции. Однако наблюдения сельских местностей Гвинеи-Бисау показали, что наличие вакцинальных рубцов от оспенной вакцинации ассоциировалось с большим уровнем выживаемости среди взрослых. По-видимому, противооспенная вакцинация снижала риск астмы и злокачественной меланомы. В Дании противооспенная вакцинация снизила число госпитализаций по поводу инфекционных заболеваний [17].

В реализации НИ врожденной ИС участвуют практически все составляющие ее клетки. Под влиянием стимула эпигенетическим и метаболическим модификациям и иммунной активации подвергаются не только циркулирующие на периферии клетки ВИС, но и их предшественники в костном мозге, чем и объясняется долговременность проявления НИ [15,16].

Однако объяснение эффектов вакцин, обеспечивающих неспецифическую защиту против других возбудителей, нельзя сводить лишь к проявлению НИ. Выявленный феномен с противооспенной вакциной частично объясним концепцией пептидного континуума родства белков и частного его проявления – иммуоэпитопного континуума родства белков. Первичные структуры белков различных организмов, включая и вирусы, обнаруживают блочное родство, т. е. их последовательности родственны не по всей длине, а лишь по отдельным протяженным блокам, причем разветвленная сеть блочного родства охватывает белки, глубоко различающиеся по своим функциям. Это дало основание ввести понятие пептидного континуума родства белков и показать возможные его проявления [19]. Эффекты противооспенной вакцинации, возможно, обусловлены и тем, что

вирус – оспы самый крупный среди вирусов человека, поэтому содержит в контексте пептидного континуума родства белков вирусов наиболее представительный репертуар иммунных эпитопов, родственных таковым у разных вирусов, и вызывает сложный гетерогенный иммунный ответ. Прошедшие после открытия гетерогенного иммунитета два десятилетия еще более утвердили наши представления о распространенности в организме кросс-реактивных Т-клеток к неродственным патогенам, влияющих на протективный иммунитет и иммунопатологию [17].

Непревзойденный успех пастеровского подхода в получении вакцин (из убитых или слабовирусulentных живых возбудителей) предопределяется, по-видимому, полнотой представленности в них, с одной стороны, иммуногенных эпитопов и, соответственно, выработкой к ним поликлональных антител и Т-клеточного иммунитета, а с другой стороны, наличием патогенассоциированных молекулярных паттернов, обеспечивающих широкую вовлеченность механизмов ВИС. В этом аспекте мРНК- и пептидная вакцины, лишь частично отображающие антигенный образ вируса, предстают максимально обедненными по способности инициировать участие механизмов ВИС и обеспечивать долговременную иммунную защиту от патогена с привлечением разных механизмов.

Векторные вакцины или мРНК-вакцины?

В числе проблем, общих для любого типа вакцины против SARS-Cov-2, – многочисленность выявленных гомологичных последовательностей между белками коронавируса SARS-Cov-2 и белками человека [2,20]. В частности, организм будет стремиться избавиться от возникших в результате вакцинации антител к коронавирусу, обладающих перекрестной активностью к белкам хозяина, т. е. не исключено, что эффект от разрабатываемых против SARS-Cov-2 вакцин не будет длительным, и им, по-видимому, частично объясняется ряд случаев быстрого исчезновения антител к коронавирусу у пациентов, перенесших COVID-19, и повторные заражения SARS-Cov-2. Индуцирование вакциной антител с перекрестной активностью может провоцировать у части привитых аутоиммунные осложнения, обусловленные их иммуногенетическими особенностями. Можно предвидеть, что более безопасными будут те вакцины, в которых в качестве иммуногена используются S1-субъединица S-белка SARS-Cov-2 либо пептидные фрагменты S1-субъединицы, негомологичные последовательностям белков человека [2,20].

С выявлением иммуносупрессивного домена в S-белке возникает вопрос: образуются ли антитела, нейтрализующие не только рецептор-связывающий домен S-белка, но и иммуносупрессивный домен, обходя барьеры гликозилирования? Поскольку индуцируемые вакцинами против SARS-Cov-2 антитела к его S-белку

не обеспечивают стерильный иммунитет от самого вируса, то не блокированный антителами иммуносупрессивный домен может проявлять свои эффекты на ИС.

Другая проблема вакцин – долговременность защиты. Вакцины первого поколения, по существу, являются штаммоспецифичными, и потенциально им не будут свойственны широкий спектр действия и соответственно обеспечение долговременного иммунитета от коронавирусов.

Векторные вакцины. Как известно, в них для включения генов, кодирующих иммуногенные белки необходимых патогенов, используется проверенный, безопасный и эффективный вакцинный вирус. Наиболее изученными и проверенными в вакцинологии являются аденовирусы, которые и были успешно использованы несколькими исследовательскими коллективами для получения векторных вакцин против коронавируса SARS-Cov-2. Вирусный вектор как вакцина имеет несколько преимуществ над традиционными технологиями получения вакцин. Среди них прежде всего следует указать на легкость его проникновения в клетки хозяина и возможность получения в высоких количествах иммуногенных белков непосредственно в клетках иммунизированного хозяина, как это происходит при естественной инфекции.

Белки вируса-вектора, как и его геном, обладают потенциальным адьювантным эффектом. Внутриклеточный синтез S-белка обеспечивает эффективную доставку его эпитопов непосредственно к компонентам ИС, в частности, к главным комплексам гистосовместимости антигенпрезентирующих клеток для опознания Т-лимфоцитами, индуцируя не только гуморальный, но и клеточный иммунитет. Кроме того, вирус-вектор может инфицировать непосредственно антигенпрезентирующие клетки. Аденовирусные векторы, как известно, могут быть лиофилизированы и храниться без специализированного холодильного оборудования.

Известным недостатком векторных вакцин является реактогенность, которая может сильно варьировать: от отсутствия до сильных нежелательных явлений. Предсуществующий иммунитет к ранее перенесенной инфекции, вызванной вирусом, играющим роль вектора может существенно ограничить иммуногенный потенциал вакцины из-за выведения вируса-вектора из организма до того, как он сможет инфицировать клетки хозяина и обеспечить экспрессию введенных в него генов патогена. Аналогично, если тот же вирус-вектор используется для усиления иммунного ответа: сформировавшийся к нему иммунный ответ нейтрализует его действие.

Хотя в вакцине используется нереплицирующийся вектор, что препятствует возрастанию доли белков самого вирусного вектора после введения вакцины, содержащиеся в ней белки самого вирусного вектора (в зависимости от его специфичности), как и непредсказуемость путей его миграции

в организме не исключают доминантности его антигенов. Поскольку в качестве коронавирусного иммуногена в вакцинах, сконструированных на основе разных аденовирусных векторов, представлен один и тот же S-белок, то основные их различия по рискам приходится на аденовирусные платформы. В этой связи нельзя не упомянуть о худшем профиле безопасности при клинических испытаниях оксфордской вакцины ChAdOx1 nCov-19, основанной на обезьяньем штамме аденовируса ChAdY25, чем у использованной в качестве плацебо одной из лицензированных противоменингитных вакцин, независимо от того, применялся или нет парацетамол для облегчения побочного действия вакцины [21]. Трудно признать случайным параллелизм в возникновении у двух привитых вакциной ChAdOx1 nCov-19 волонтеров неврологических осложнений и в целом худшего у этой вакцины профиля безопасности по сравнению с плацебо.

Анализ 8 структурных белков аденовирусов ChAdY25, HA5, HA26, используемых в векторных вакцинах ChAdOx1 nCov-19, Ad5-nCov, и Sputnik-V, разработанных соответственно Оксфордским университетом (Великобритания) и компанией AstraZeneca, в Китае (CanSino) и Россией (Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н. Ф. Гамалеи) показал, что аденовирус ChAdY25 отличался наиболее высоким содержанием последовательностей, гомологичных белкам нервной системы человека (а также к белкам ИС), которые могли бы индуцировать иммуновоспалительное повреждение в организме. Из-за высокой иммунной уязвимости нервной системы у аденовируса ChAdY25, используемого в вакцине ChAdOx1 nCov-19, потенциально наибольший риск вызывать неврологические осложнения [12].

Один из эффективных механизмов поддержания иммунной памяти к инфекционному агенту – повторное введение его иммуногена. Среди векторных вакцин достоинством вакцины Sputnik-V является то, что вакцинация ею предполагает введение последовательно двух разных аденовирусных векторов, соответственно HA5 и HA26, содержащих ген S-белка SARS-Cov-2, что позволяет обойти сформировавшийся иммунитет к первому введенному вирусному вектору, подкрепив формирование иммунной памяти к S-белку с большей долговременностью. В этом аспекте рациональным представляется решение компании AstraZeneca и Национального исследовательского центра эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н. Ф. Гамалеи провести эксперимент по вакцинации, сочетающей последовательное введение оксфордской вакцины ChAdOx1 nCov-19 и одного из векторов вакцины Sputnik-V. Такой эксперимент допускает 4 варианта их введения, что увеличивает шансы выявления наиболее эффективной комбинации двух вакцин с разными вирусными векторами. Гипотетически

возможна вакцинация и комбинацией векторных вакцин с пептидной вакциной ЭпиВакКорона, что еще больше расширяет возможности выявления вариантов комбинаций вакцин и режимов их введения, обеспечивающих более длительное поддержание иммунологической памяти, не прибегая к изысканию новых форм вакцин против SARS-Cov-2.

мРНК-вакцины. Они представлены мРНК-1273 вакциной, разработанной компанией Moderna совместно с Национальным Институтом Здоровья США, и BNT162b2 вакциной, разработанной совместно компаниями Pfizer и BioNtech. Хотя мРНК в качестве вакцин были предложены около 30 лет назад, мРНК-вакцины против COVID-19 стали первыми в лицензировании среди других мРНК-вакцин. К числу достоинств следует отнести: при производстве не используются куриные эмбрионы или клеточные культуры; исключен мутагенез РНК; высокая антигенность; возможность быстрого широкомасштабного производства и изменения специфичности. В аспекте проявляющейся быстрой изменчивости SARS-Cov-2 последнее достоинство является особенно ценным.

Характерно, что в целом ряде публикаций подчеркивается, что, в отличие от ДНК-вакцин, исключается возможность переноса в геном прививаемого информации мРНК вакцин [22].

Такое утверждение находится в противоречии с многочисленными примерами эндогенизации генома (глубокой рекомбинации) вирусов, геном которых представлен РНК или односпиральной ДНК, в геном хозяина или вирусов с двуспиральной ДНК [23,24]. Введение мРНК-вакцин прививаемым лицам является инъекцией гетерогенного генетического продукта, который потенциально может быть интегрирован в геном прививаемого и вызывать различные сценарии нарушений. Рассмотрим подробнее проблему эндогенизации генома (ЭГ) вирусов в аспекте возможных рисков использования мРНК вакцин против Covid-19.

Внедрение в молекулярную биологию быстрых методов секвенирования нуклеиновых кислот позволило выявить распространенность во всей иерархии живых организмов ЭГ вирусов в геном их хозяев [23–27]. По времени возникновения рекомбинацию геномов можно подразделить на реликтовую, реализованную в далеком эволюционном прошлом и сохранившую свои следы, и прижизненную, реализуемую в онтогенезе хозяина. Примером последней является интеграция ВИЧ в геном заразившегося им пациента. Нередко внедренными в геном человека оказываются геномы вируса гепатита В, папилломы и полиомы. Ярким примером реликтовой рекомбинации служит интеграция в геном позвоночных эндогенных ретровирусов (ЭРВ) [24]. Помимо ЭРВ, в геноме многих позвоночных – от низших до высших – выявлена эндогенизация вирусов Эбола и Борна, время возникновения которой не менее древнее, чем у ЭРВ,

но у них интегрированным оказался не весь геном, а лишь отдельные гены [27,28].

Включение ЭРВ в геном происходило многократно в процессе эволюции млекопитающих в результате инфицирования их половых клеток. О важности вклада ЭРВ в эволюцию человека свидетельствует их доля в его геноме – примерно 8% [24]. Доля же эндогенных ретрозлементов, являющихся важными моторами эволюции геномов, составляет, по разным оценкам, до 20–40% генома человека. Кроме вклада в совершенствование организации и регуляции генома ЭРВ человека (млекопитающих) – важные участники в механизмах репродукции, поддерживающие толерантность материнской ИС к плоду. Негативные проявления ЭРВ связаны с вовлеченностью их в инфекционные и аутоиммунные процессы, болезни мозга и канцерогенез [29]. Рекомбинация мРНК ретротранспозонов и РНК экзогенного неретровируса приводит к интеграции комплементарной к ней ДНК в геном [23], поэтому включение информации о мРНК-вакцине в геном прививаемого не представляется невозможным. Применительно к SARS-Cov-2 в условиях *in vitro* уже подтверждено включение его генома в геном человека [30].

Сейчас уже не вызывает сомнения, что общий (от вирусов до высших организмов) признак – это генный химеризм, т.е. мозаицизм генов из фрагментов различного происхождения, и следует признать, что обмен генетической информацией между вирусами и их хозяевами был обоюдным [23,26], но в разных масштабах. Человек, как и другие виды, заселен и поражается многими вирусами, взаимодействует с ними и является средой для взаимодействия самих вирусов и многостороннего обмена генетической информацией. Химеризм большинства генов, пронизывающий всю эволюционную иерархию живых организмов, служит свидетельством тому, что ЭГ вирусов в геном половых клеток их хозяев была в эволюции нередким событием. Вопрос остается открытым относительно частоты, стабильности и последствий ЭГ вирусов в соматические клетки хозяина на протяжении его онтогенеза.

Первые сведения об ЭГ вирусов кори, клещевого энцефалита и Синдбис в геном культуральных клеток, на которых они выращивались, восходят к работам Жданова В. М. и соавт. [31]. Использование ингибитора обратной транскриптазы азидотимидина предотвращало включение ДНК, комплементарной к РНК вирусов, в геном клеток [32]. Не вдаваясь в перечисление вирусов, у которых выявлена ЭГ в геном хозяина, можно сделать обобщение, что природа перебрала все возможные варианты ЭГ вирусов в геном хозяина или в геном вирусов с другим типом нуклеиновой кислоты, и что ЭГ вирусов животных отмечена для вирусов с жизненным циклом в цитоплазме и ядре клеток.

Само многообразие типов геномов у вирусов предполагает существование разных механизмов

генетической рекомбинации их с геномом человека, и с помощью только известных в настоящее время их моделей трудно объяснить все возможные варианты рекомбинации. Если рекомбинация между вирусами семейства *Herpesviridae* и человеком объяснима, поскольку обе стороны имеет в качестве генома двуспиральную ДНК, а для интеграции генома РНК-содержащих вирусов в геном человека предполагается посредничество ЭРВ [23], то объяснение варианта механизма вставки в РНК-геном на сегодняшний день нет.

Как отмечалось выше, загадкой представляется, с одной стороны, источник протяженной вставки KTRNKSTSRRE в S1-субъединицу SARS-Cov-2 [9] и, с другой стороны, молекулярный механизм ее встраивания в геном. Частичный ответ относительно источника вставки был получен при поиске ее аминокислотной последовательности среди белков человека и вирусов, его поражающих. Выполненный нами компьютерный анализ показал, что гомологичная рекомбинация не могла быть источником новой вставки. Тожественный гептапептидный фрагмент вставки TRNKSTS был обнаружен среди 12000 белков человека в белке, взаимодействующем с Rab-3A (Rab-3A-interacting protein); в нем же, в другой позиции, находится другой гомологичный гептапептид KSSSRRE. Возможным частичным источником вставки могли бы служить и разные вирусы герпеса или вируса гриппа, содержащие пептиды, гомологичные вставке KTRNKSTSRRE. Например, ген белка U26 вируса герпеса HHV6, кодирующий гомологичный гептапептид KSTSFRE. Какая же новая гипотетическая модель могла бы объяснить сам механизм обретения геномом SARS-Cov-2 вставки?

Применительно к интеграции в ген гемагглютина вируса гриппа фрагмента рибосомальной РНК [33] было предложено расширение модели [34], допускающей возможность рекомбинации между мРНК хозяина и комплементарной РНК вируса в цитоплазме за счет смены матрицы репликации [35]. В последней предполагается однократный переход РНК-зависимой РНК-репликазы с одной матрицы на другую, и она приложима для объяснения рекомбинации между вирусами. На рисунке 1 представлена схема гипотетической модели рекомбинации, объясняющая вставку фрагмента мРНК хозяина в геном вируса с односпиральной РНК [35].

Для ее реализации необходимо наличие между рекомбинируемыми РНК двух пар комплементарных фрагментов, расположенных поблизости в вирусной РНК, а в мРНК хозяина – на отдалении друг от друга, что позволяет при спаривании обеих РНК по комплементарным фрагментам образование петли с пересекающимися концами у мРНК. Первоначально стартовавшая репликация вирусной РНК переключается на репликацию образовавшейся петли мРНК хозяина. По достижении конца петли мРНК РНК-зависимая

РНК-полимераза вновь переходит на репликацию вирусной РНК, что обеспечивает интеграцию петлевого фрагмента мРНК в состав геномной РНК вируса. Для включения же экзогенного фрагмента РНК в конец геномной вирусной РНК достаточно наличия одной пары комплементарных фрагментов для обеих РНК и соответственно однократной перемены матрицы репликации с окончанием самой репликации на мРНК [35]. Модель применима также для объяснения механизма рекомбинации между вирусами с (+) и (-) односторонней РНК. Последствия прижизненной рекомбинации геномов человека и вируса могут иметь множество сценариев в иммунологическом аспекте, определяемых тем, что возник ли в результате химерный ген, изменилась ли система регуляции либо произошли оба события. В свете вышеизложенного применительно к мРНК-вакцинам существует риск модифицирования их как вставками, так и делециями, а также искажения информационного содержания и специфичности индуцируемых ими антител.

В числе других возможных проблем с мРНК-вакцинами – мощная индукция ими реакций интерферона 1 типа, которая может быть ассоциирована с локальным и системным воспалением [36]. Известно, что в качестве возможных триггеров аутоиммунной реакции, особенно при коллагенозах, могут выступать и нуклеиновые кислоты, и в частности, РНК [37], что изначально исключает из числа прививаемых мРНК-вакциной против SARS-Cov-2 лиц с клиническим проявлением коллагенозов. При нераспознанном латентном коллагенозе мРНК-вакцина может спровоцировать его острое течение.

Традиционно выявление аутоиммунных осложнений от вакцин приходится на стадию массовой иммунизации населения. Проявляются аутоиммунные отклонения по-разному: от бессимптомной циркуляции аутореактивных клеток и аутоантител

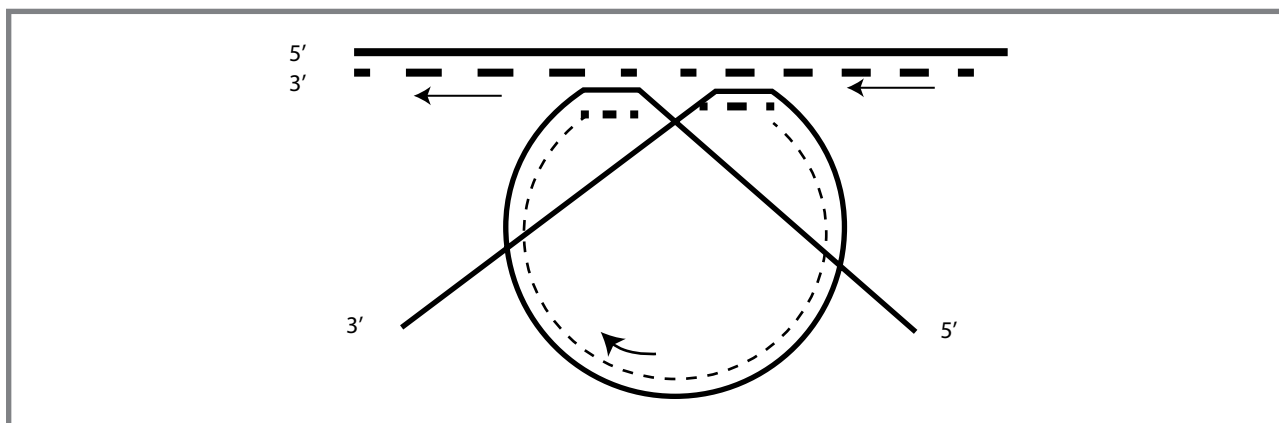
и повышения их содержания до органичных и системных поражений.

Как внеклеточная РНК мРНК-вакцина потенциально способна увеличивать проницаемость сосудов за счет снижения плотности эндотелия [38], патологически модулировать состояние системы гемостаза с образованием тромбов [39], что связано с отрицательной полярностью РНК и положительной заряженностью многих компонентов системы свертывания крови. Последняя характерна, например, для β -цепи фибриногена, факторов VII, VIII, XI, XII и др. При вакцинации возможен широкий разброс количества синтезированного S-белка среди привитых при одной и той же введенной дозе mRNA-вакцины (из-за подверженности атакам РНКаз), что соответственно будет влиять на силу иммунного ответа, защищенность от инфекции. Потенциально патологические проявления (не поддающиеся контролю) введенной mRNA-вакцины могут быть связаны и с комплементарным взаимодействием ее и ее фрагментов с другими РНК в клетках, дезорганизуя их функции с прогнозируемыми последствиями. Соразмерность mRNA-вакцин с нанообъектами не исключает возможности их нейротоксических проявлений [40].

Сложность производства и ограниченность использования среди определенных контингентов живых и инактивированных вакцин стимулирует поиск новых типов вакцин. В их синтетических аналогах формировалась информация о том, какой антиген и в какой форме будет введен в организм, как он будет экспрессирован и процессирован в клетке, предопределяя тип индуцируемого иммунного ответа. Если для начального периода создания синтетических вакцин была характерна тенденция чрезмерного упрощения его антигенного состава, то ныне их состав усложняют, включая в них также разных участников, запускающих иммунный ответ с участием и ВИС. мРНК-вакцины, являющие собой

Рисунок 1. Рекомбинация между мРНК хозяина и комплементарной РНК вируса по модели, основанной на смене матрицы репликации [35]

Figure 1. The recombination between a host mRNA and complementary virus RNA according to the model base on the matrix replication change [35]



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

пример максимально упрощенной модели вакцины, были предложены еще три десятилетия назад и получили одобрение для использования лишь сейчас, под натиском все еще нарастающей волны трудно поддающейся контролю коронавирусной пандемии.

Инкапсулированная в липидную оболочку мРНК S-белка представляет собой единственный патогенассоциированный молекулярный паттерн. Среди многочисленных сенсоров патогенассоциированных молекулярных паттернов в клетках ВИС узнавание ими содержимого мРНК-вакцины ограничено эндосомальными TLR7 и TLR8, распознающими однонитевую РНК. Миновав клеточную мембрану, транслируемый с нее S-белок инициирует преимущественно реакцию адаптивной ИС без вовлечения НИ врожденной ИС. Стерилизующий же иммунитет эффективной вакцины реализуется лишь с привлечением множества механизмов ВИС, активированных ее сенсорами, и сформированным ею НИ. Следовательно, из-за простоты состава мРНК-вакцинам трудно будет конкурировать с векторными вакцинами по длительности иммунной памяти к SARS-Cov-2

Существование множества паттернраспознающих рецепторов ВИС свидетельствует, что инфекционный патоген распознается ею интегрировано по разным сигнатурам, и на них быстро разворачиваются ее защитные ответы (значительно раньше реакции адаптивной ИС), ослабляя начальные реактогенные механизмы компонентов вакцины. Из этого очевидно, что конструирование вакцины только на основе одного класса распознаваемых молекулярных паттернов микроорганизмов, в частности, только РНК, – путь, ограничивающий вовлечение в эффекторный ответ ВИС и связанный с потенциальным риском возникновения острых осложнений вскоре после инъекции мРНК вакцины.

Ограничения при вакцинации

Присутствие в S-белке последовательностей, гомологичных белкам человека, создает риски возникновения осложнений при вакцинации. Особо следует упомянуть возможные коллизии с бессимптомными носителями SARS-Cov-2, составляющими огромный контингент. Генез бессимптомного носительства SARS-Cov-2 не объясним одной истиной [12]. Любая вакцинация против инфекции представляет нагрузку для ИС с различными последствиями (вплоть до иммунного конфликта, как в случае прививки вакцины Pandemrix во время последней пандемии гриппа, вызвавшей резкое возрастание числа нарколепсий [20]), и если организм проявляет резистентность к этой инфекции, то необходимость вакцинации, в свете современных знаний о механизмах ИС, представляется проблематичной. Рассмотрим сценарии бессимптомного носительства гетерогенного патогена, обусловленного формированием гетерогенного

иммунитета, и возможности возникновения иммунного конфликта при вакцинации (гетерогенного эффекта вакцинации) в случае бессимптомного носительства SARS-Cov-2.

Напомним, что под гетерогенным иммунитетом понимается феномен реактивации вторым неродственным вирусом Т- и В-клеток памяти, генерированных ранее в ответ на перенесенную инфекцию другим (первым) вирусом, когда белки обоих вирусов содержат гомологичные последовательности. (гетерогенный иммунитет на инфекционный агент может быть обусловлен и предшествовавшими ему вакцинациями против других инфекционных агентов). Влияние активированных Т- и В-клеток памяти может быть двояким. Если вновь синтезируемые антитела к первому вирусу способны нейтрализовать второй вирус, то это ослабляет инфекционный процесс, вызванный вторым вирусом. При отсутствии нейтрализующей активности наблюдается иммунная коллизия: антитело-зависимое усиление инфекции, цитокиновый шторм, усиление воспаления и вызванная им гибель клеток. В итоге – отягощенное течение инфекции, вызванной вторым вирусом (или вакциной к нему).

Гетерогенный иммунитет обусловлен существованием у вирусов континуума родства их белков, проявляющегося не по всей длине белков, а по отдельным их фрагментам, сопоставимым по длине иммуоэпитомам [12,19]. S-белок богат последовательностями, гомологичными белкам многих вирусов [2,20]. Поэтому инфицирование SARS-Cov2 может ускоренно реактивировать клетки памяти ИС, сформированные ранее к патогенам перенесенных инфекций либо после прививки вакцинами, содержащими в своих белках последовательности, гомологичные белкам SARS-Cov2. Индуцированные антитела будут соответственно проявлять перекрестную активность, обеспечивая бессимптомное носительство SARS-Cov2 (нестерильный иммунитет). Введение на этом фоне вакцины против SARS-Cov2 будет (в лучшем случае) практически неэффективным из-за превалирования активации его иммуоэпитопами клеток-памяти ИС, сформировавшихся ранее к иммуоэпитомам патогенов перенесенных инфекций либо после прививки без формирования иммунной памяти к самому SARS-Cov-2, т.е. срабатывает механизм иммунного импринтинга. Уже показано существование у индивидуумов, не инфицированных SARS-Cov2 либо выздоровевших от него, Т-клеток с перекрестной активностью к доминантным иммуоэпитомам S-белка SARS-Cov2 и иммуоэпитомам вируса гриппа А и вирусам герпеса, ставящее под сомнение возможность проявления резистентности к SARS-Cov2 за счет иммунитета, сформировавшегося к другим коронавирусам, вызывающим сезонные простудные заболевания [41]. Бессимптомное носительство патогена может быть связано и с вирусостатическим эффектом, реализуемым ВИС.

Что же касается возможности возникновения иммунного конфликта при вакцинации в случае бессимптомного носительства SARS-Cov-2, то она сопряжена с риском индукции иммунной толерантности к SARS-Cov-2 (анергии) из-за перегрузки организма супердозой его антигенов: инфекционная нагрузка + вакцинная нагрузка. В экспериментальной иммунологии хорошо известен прием индукции толерантности ИС к антигену путем введения в организм его супердозы. Природными феноменами иммунной толерантности, также обусловленными перегрузкой организма антигенами, служат онкогенез, развитие которого обусловлено подавлением реактивности ИС на опухолевые антигены, и беременность, в норме протекающая при взаимной толерантности ИС матери к антигенам плода и ИС плода к антигенам матери. В обоих случаях изменение антигенного состава в организме протекает медленно. Введенная же дважды бессимптомному носителю SARS-Cov-2 вакцина может вызвать антигенную (по SARS-Cov-2) перегрузку и заблокировать ранее установившийся контроль ИС над вирусом. Возникший иммунный конфликт может протекать по различным непредсказуемым вариантам и служить одним из объяснений случаев быстрого ухудшения состояния после вакцинации.

Возможны осложнения при вакцинации и у переболевшего Covid-19. В условиях продолжающейся пандемии он не изолирован от SARS-Cov-2 в окружающей среде и противостоит вирусу благодаря происшедшим изменениям в его ИС, в частности, выработкой на оптимальном (для его организма) уровне антител к SARS-Cov-2. При наличии в S-белке большого числа последовательностей, гомологичных белкам человека, повторная антигенная вирусная нагрузка ИС вакцинированием чревата возникновением дисрегуляции и нарушения гомеостаза клеток ИС, развитием непредсказуемых аутоиммунных осложнений [2,12,20].

Сообщения о повторном заражении после ранее перенесенной инфекции SARS-Cov-2, как и появление новых его штаммов, ставят несколько вопросов: существует ли длительный иммунитет после перенесенной инфекции, обеспечат ли длительный иммунитет к SARS-Cov-2 вакцины, не обречено ли человечество теперь подвергаться эпидемиям SARS-Cov-2, возможно, не так часто, как ежегодным эпидемиям гриппа, но регулярно?

В текущем периоде активного распространения пандемии выводы о длительности иммунитета к SARS-Cov-2 по времени сохранения в организме антител у переболевших Covid-19 представляются, возможно, поспешными. Хотя известно, что прочная иммунологическая память может поддерживаться в течение многих лет после единичного контакта с патогеном либо с его антигеном (посредством вакцинации), эффективный

механизм поддержания иммунологической памяти – повторяющийся контакт индивидуума с антигеном патогена, о чем свидетельствуют данные эпидемиологических исследований районов с эндемическими заболеваниями. По аналогии с эндемическими заболеваниями на данном этапе пандемии длительное сохранение антител к SARS-Cov-2 у переболевших Covid-19 может подкрепляться сохраняющейся и даже все более нарастающей циркуляцией коронавирусов среди населения.

Поскольку и векторные вакцины, и мРНК-вакцины обнаруживают высокую эффективность в индукции образования антител к SARS-Cov-2 (у более 90 % привитых), полезность обеих типов вакцин в блокировании распространения пандемии (как ближайшей цели в борьбе против Covid-19) не следует подвергать сомнению, если не произошло смены штамма либо новый штамм сохраняет чувствительность к используемой вакцине. Первые официальные данные минздрава Израиля (первой страны в мире, где прививкой мРНК-вакциной компании Pfizer охвачена большая часть населения) свидетельствуют о том, что среди вакцинированных заболеваемость более чем на порядок ниже уровня заболеваемости всего населения Израиля.

Неопределенность в отношении вакцин заключается в том, насколько быстро на фоне терапии и иммунной защиты, формируемой вакцинацией, будут возникать новые штаммы SARS-Cov-2. Так как используемые ныне вакцины штаммоспецифичны, то худшим сценарием текущего развития пандемии Covid-19 будет утрата (из-за возникновения резистентных штаммов SARS-2) протективного потенциала вакцин задолго до окончания пандемии, т.е. привитый, как и переболевший Covid-19, могут заболеть Covid-19 повторно в течение пандемии.

Проявляющаяся мутабельность SARS-Cov-2 на протяжении пандемии будет менять оценки и прогнозы ее развития и побуждать пересматривать стратегии противостояния ей. Быстрая смена штаммов SARS-Cov-2, порождающих всплески новых волн заражения населения, подводит к необходимости использования разных стратегий в борьбе против инфекции, учитывая, конечно, опыт по созданию вакцин против ВИЧ и вирусов гриппа. Сезонный параллелизм гриппозной и коронавирусной инфекций естественно стимулирует исследователей к созданию комбинированной вакцины против вирусов гриппа и SARS-Cov-2. Аргументом для такого поиска может служить упомянутое выше явление у индивидуумов, не инфицированных SARS-Cov2 либо выздоровевших от него, Т-клеток с перекрестной активностью к доминантным иммуноэпитомам S-белка SARS-Cov2 и иммуноэпитомам вируса гриппа [41].

Как известно, попытки создания универсальных вакцин против этих вирусов натолкнулись на трудно преодолимые проблемы. Среди них возникновение резистентных мутантов к антителам с перекрестной

активностью, наличие выраженной аутореактивности у моноклональных антител с перекрестной активностью и отсутствие адекватной экспериментальной модели, которая имитировала бы инфекционный процесс и формирование иммунного ответа к инфекции у человека. Кроме того, синтез антител с широким профилем активности является редким событием, пул В-клеток-предшественников, запрограммированных на синтез таких антител, многочисленный, а сами эти антитела обладают аномальной структурой – более длинными переменными структурами Н-цепей, порождаемыми множеством соматических мутаций их генов в герминативных центрах [42].

Даже при нацеливании комбинированной вакцины на противостояние лишь сезонной эпидемии сложность в ее создании будет определяться выбором антигенов-мишеней, представляющих, с одной стороны, известные типы и подтипы вируса гриппа и установившуюся социркуляцию штаммов SARS-Cov-2, с другой стороны. Возможно, следуя обновленной концепции дизайна вакцин, утверждающей важность дополнительного включения в них, наряду с антигенами, консервативными у разных штаммов, компонентов, нацеленных на формирование НИ [45,46], будет создана комбинированная вакцина, эффективная на протяжении нескольких эпидсезонов и против гриппа, и против коронавирусов. В этой связи нельзя не упомянуть о разработке альтернативной вакцины против SARS-Cov2 в Санкт-Петербургском Институте экспериментальной медицины. Платформой кандидатной вакцины служат молочнокислые бактерии-пробиотики, в которые встроен фрагмент S-белок коронавируса, а вводится вакцина в организм перорально в виде кефира или йогурта.

Перспективы ОРВИ

Поскольку в белках SARS-Cov-2 содержатся последовательности, гомологичные белкам вирусов, вызывающих ОРВИ, то это могло бы быть основой для вакцин против SARS-Cov-2, аналогично вакцинам против оспы и кори, обеспечивать защиту против вирусов, вызывающих ОРВИ, т.е. формировать гетерогенный иммунитет [2,20]. Его действия могут быть разнонаправленными, и по прошествии пандемии COVID-19 потребуются эпидемиологический анализ влияния вакцинации против SARS-Cov-2 и самой инфекции на иммунитет к другим инфекционным патогенам, сформировавшийся в результате предшествовавших прививок или перенесенных инфекций.

То, что SARS-Cov-2 способен влиять на эпидемиологию других вирусов, отчетливо заметно в резком снижении заболеваемости гриппом в эпидсезоне 2020–2021 гг. (см. данные по России «Эпидситуация», www.influenza.spb.ru) на фоне продолжающейся пандемии COVID-19, обусловленном, возможно, интерференцией между обоими вирусами. Вероятным

уровнем проявления интерференции могло бы быть комплементарное взаимодействие фрагментов их геномов. Включение в геном вируса, комплементарной последовательности другого вируса, могло бы служить памятью о существовании конкурента (противника) за овладение одним и тем же хозяином и соответственно средством противодействия конкуренту при коинфицировании, являясь аналогией системы CRISPR/Cas бактерий и архей [44].

Компьютерный анализ геномов SARS-Cov-2, вирусов гриппа типов А (H1N1, H3N2) и В (линии Victoria и Yamagata) подтвердил наличие у них комплементарных последовательностей. (В таблице 2 ради краткости по каждому вирусу в качестве примера приводится одна комплементарная пара.) Доминирование SARS-Cov-2 над вирусами гриппа предопределяется большим размером первого и соответственно большей в нем плотностью комплементарных последовательностей. Весь цикл репликации SARS-2 происходит в цитоплазме клетки, что могло бы способствовать блокированию коронавирусом вируса гриппа уже на стадии вхождения последнего в клетку, предотвращая цикл его репликации в ядре клетки.

Риновирус, респираторно-синцитиальный вирус и вирусы парагриппа человека, вызывающие ОРВИ, проявляют, как и вирусы гриппа, сезонный параллелизм с SARS-Cov-2. Геномы всех трех вирусов имеют множество последовательностей, комплементарных геному SARS-Cov-2 (см. табл. 2), что так же, как и в случае вирусов гриппа, может предотвращать их коинфекцию дыхательных путей с SARS-Cov-2. По-видимому, к лету 2021 г. проявятся результаты развертываемой в мире вакцинации против SARS-Cov-2 и с ними – эпидемиологические оценки вакцин, включая и изменения вкладов каждого из патогенов в возникновение ОРВИ. Подобно вирусу гриппа, эволюция SARS-2 в итоге, возможно, приведет к становлению сезонных коронавирусных эпидемий с тенденцией интерферирования распространения вирусов гриппа и других вирусов, вызывающих ОРВИ.

Гетерогенный коллективный иммунитет и вакцинопрофилактика в России

В России уже наметился отчетливый тренд снижения заражаемости SARS-Cov-2. Если в 2020 г. он проявился поздней весной (в мае), то ныне спад происходит в разгар зимы, опрокидывая прогнозы наступления его к летнему периоду, с повышением температуры окружающей среды, неблагоприятным размножению вируса. Стартовавшая в декабре 2020 г. кампания вакцинации еще далека от достижения того уровня охвата населения (> 60–70%) России, который обрывает распространение пандемии. На момент выхода статьи из печати (начало марта, 2021 г.) в России, например, было вакцинировано менее 3% населения, и поэтому мало оснований уповать на «чудотворность»

Problem-Solving Article

Таблица 2. Комплементарные последовательности между РНК SARS-Cov-2 и РНК вирусов, вызывающих ОРВИ
Table 2. The complementary sequences between influenza virus SARS-Cov-2 RNA and RNA of viruses of acute respiratory infection

Т С А Т Т G C C T A C A C T A T G T C A C . . . А G T A A T G G T T G T G A T A C A G G G	2074-2095 S-белок/S-protein, SARS Wuhan-Hu-1
Т Т Т Т C C A A T G T T A C T T G G T T C А А А А C G T T C C A A T G A G T C A A G	174- 195 S-белок/S-protein, SARS Wuhan-Hu-1 2153-2132 полимеразы, PB2 /polimerase, PB2 A/H3N2/ California/52/2020 2020/03/09
Т G G T G T C A G T G T T A T A A C A C C . . . А C A A C A G T C A C C A T A A T G T G G	1778-1799 S-белок/S-protein, SARS Wuhan-Hu-1 146- 125 гемагглютинин/hemagglutinin B/Victoria/England/12055/2020
Т T A G G T G A C A T C T C T G G C A T T . . . А A G A A A C T G T A G A G A C C G T A A	3495-3516 S-белок/S-protein, SARS Wuhan-Hu-1 465- 444 нуклеопротеин/nucleoprotein B/Yamagata/Connecticut/08/2020
Г T T A T T T T A A A T A T A T T C T A . . . C T A G A A A A T T T T A T A T G A G A T	595- 616 S-белок/S-protein, SARS Wuhan-Hu-1 14028-14007 респираторно-синцитиальный вирус respiratory syncytial virus B strain 16B7
А C A A A T T T T A C T A T T A G T G T T T G G T T A A A A T G A T C A C C C C A A	2145-2166 S-белок/S-protein, SARS Wuhan-Hu-1 3746-3725 риновирус человека штамм 89 human rhinovirus 89
Т G C A G A T T C A T T T G T A A T T A G А C A T C T A A G T A C A A A T C A A T C	1187-1208 S-белок/S-protein, SARS Wuhan-Hu-1 3562-3541 вирус парагриппа человека 1 Human parainfluenza virus 1

Примечание: А – аденин, G – гуанин, C – цитозин, T – тимин.
 Note: A – adenine, G – guanine, C – cytosine, T – thymine

вакцины. (Ее вклад, несомненно, проявится отчетливо позднее с ростом числа вакцинированных.) Что же тогда привело к январскому и продолжающемуся спаду второй волны пандемии Covid-19 в России?

Конечно, прежде всего четкая организация деятельности системы здравоохранения государства и эффективность предпринятых противоэпидемических мер. Не последнюю роль играет и действующий в России Национальный календарь профилактических прививок, который, как представляется в аспекте континуума пептидного (иммуноэпитопного) родства вирусных белков [12,19], сформировал ранее у значительной части населения страны гетерогенный коллективный иммунитет.

Можно предложить следующее объяснение особенности протекания пандемии Covid-19 в России.

К настоящему моменту в России численность популяции, восприимчивой к Covid-19, сократилась до того уровня, когда трансмиссия коронавируса среди населения блокируется превосходящим числом невосприимчивых к нему. Преобладающую долю последних (помимо переболевших Covid-19 и постепенно нарастающего числа вакцинированных) составляют те, у которых в результате вакцинации в рамках Национального календаря сформировался гетерогенный коллективный иммунитет, оказавшийся ныне эффективным против SARS-Cov2. Если в России не произойдет распространения нового контагиозного штамма коронавируса, то, вероятно, пандемия будет блокирована при низком уровне вакцинации населения.

Для аргументации высказанного предположения обратимся, с одной стороны, к списку вакцин,

регламентированных Национальным календарем профилактических прививок, и, с другой стороны, к списку вирусов, с которыми белки SARS-Cov-2 имеют гомологичные последовательности. В числе обязательных – прививки против гепатита В, полиомиелита, кори, паротита, краснухи, гриппа. (Нельзя не упомянуть и противотуберкулезную вакцину БЦЖ, обеспечивающую неспецифическую защиту против других инфекционных патогенов.) В числе вирусов, имеющих в своих белках последовательности, гомологичные фрагментам S-белка SARS-Cov-2, вирусы гриппа типов А и В, гепатитов А, В, С и Е, кори, паротита, краснухи, полиомиелита, риновируса, все типы вируса герпеса, респираторно-синцитиальный вирус, ротавирусы и др. [2,20], т.е. вирусы первого списка полностью содержатся во втором и, следовательно, наличие у национальной программы вакцинопрофилактики России потенциала формировать у населения страны коллективный гетерогенный иммунитет к разным инфекциям, в том числе и к SARS-Cov2. Выявление у индивидуумов, не инфицированных SARS-Cov2 либо выздоровевших от него, Т-клеток

с перекрестной активностью к доминантным иммуноэпитомам S-белка SARS-Cov2 и иммуноэпитомам вирусов гриппа и герпеса [41], подтверждает, что противостояние организма тому или инфекционному патогену не исчерпывается участием вырабатываемых к нему специфических антител или Т-клеток и может быть успешным за счет гетерологического иммунитета. Им можно объяснить бессимптомное носительство SARS-Cov2 у большинства населения.

Уникальность SARS-Cov-2 заключается в существовании множественного родства белков SARS-Cov-2 с другими вирусами, обусловленного крупными размерами генома SARS-Cov-2 и самого S-белка (самый крупный из поверхностных белков вирусов). По этой же причине не исключено обнаружение в постпандемическом периоде у самой вакцины против SARS-Cov-2 иммунного эффекта против других вирусных инфекций. Сама же пандемия Covid-19 явилась проверкой не только эффективности разных систем здравоохранения, но и широты гетерогенного коллективного иммунитета, формируемой спецификой национальных программ вакцинопрофилактики.

Литература

1. Song Z, Xu Y, Bao L, Zhang L, et al. From SARS to MERS, Thrusting Coronaviruses into the Spotlight. *Viruses*. 2019;11(1). doi: 10.3390/v11010059.
2. Харченко Е. П. Коронавирус SARS-Cov-2: особенности структурных белков, контагиозность и возможные иммунные коллизии. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2020;19(2):13–30. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-2-13-30>.
3. Киселев О. И. Беременность, иммуносупрессия, грипп и плацентарная экспрессия эндогенных ретровирусов. 2014. Санкт-Петербург. Изд-во Росток. 316 с.
4. Cantuti-Castelvetri L., Ojha R., Pedro L., Djannatian M., et al. Neupilin-1 facilitates SARS-CoV-2 cell entry and provides a possible pathway into the central nervous system. doi: 10.1101/2020.06.07.137802.
5. Харченко Е. П. Сложность патогенеза козаулопатии при COVID-19. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2020;(4):41–51. DOI: 10.25555/THR.2020.4.0944.
6. Korber B., Fischer W. M., Gnanakaran S., et al. Spike mutation pipeline reveals the emergence of a more transmissible form of SARS-CoV-2. *bioRxiv*. May 05, 2020. doi: 10.1101/2020.04.29.069054. [Preprint].
7. European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid increase of a SARS-CoV-2 variant with multiple spike protein mutations observed in the United Kingdom – 20 December 2020. ECDC: Stockholm; 2020.
8. Tegally H., Wilkinson E., Giovanetti M., Iranzadeh A., et al. Emergence and rapid spread of a new severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (SARS-CoV-2) lineage with multiple spike mutations in South Africa. *medRxiv*, preprint, doi: 10.1101/2020.12.21.20248640.
9. Andreano E., Piccini G., Licastro D., Casalino L., et al. SARS-CoV-2 escape in vitro from a highly neutralizing COVID-19 convalescent plasma. *bioRxiv/preprint*, doi: 10.1101/2020.12.28.424451.
10. Starr T.N., Greaney A.J., Addetia A., Hannon W.W., et al. Prospective mapping of viral mutations that escape antibodies used to treat COVID-19. *bioRxiv*. Preprint, doi: 10.1101/2020.11.30.405472.
11. Cohen A.A., Gnanapragasam P.N.P., Lee Yu E., et al. Mosaic nanoparticles elicit cross-reactive immune responses to zoonotic coronaviruses in mice. *bioRxiv preprint* doi: 10.1101/2020.11.17.387092.
12. Харченко Е. П. Вакцины против Covid-19: сравнительная оценка рисков аденовирусных векторов. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2020;19(5):4–17. doi: 10.31631/2073-3046-2020-19-5-4-17.
13. Cohen J. Universal flu vaccine is 'an alchemist's dream'. // *Science*. 2018. 362(6419): 1094. doi: 10.1126/science.362.6419.1094.
14. Nabel GJ, Fauci AS. Induction of unnatural immunity: prospects for a broadly protective universal influenza vaccine. *Nat Med*. 2010;16(12):1389–1391. doi: 10.1038/nm1210-1389.
15. Netea M.G., and Jos W.M. van der Meer. Trained Immunity: An Ancient Way of Remembering. *Cell Host & Microbe*. 2017; doi: 10.1016/j.chom.2017.02.003.
16. Netea M.G., Domínguez-Andrés J., Barreiro L.B., Chavakis T. Defining trained immunity and its role in health and disease. *Nature Reviews Immunology*. 2020;20:375–388. doi: 10.1038/s41577-020-0285-6.
17. Gil A., Kenney L.L., Mishra R., et al. Vaccination and heterologous immunity: educating the immune system. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 2015;109(1):62–69. doi: 10.1093/trstmh/tru198.
18. Selin LK, Włodarczyk MF, Kraft AR, et al. Heterologous immunity: immunopathology, autoimmunity and protection during viral infections. *Autoimmunity*. 2011;44:328–347. doi:10.3109/08916934.2011.523277.
19. Харченко Е. П. Иммуноэпитопный континуум родства белков и полиреактивность и аутореактивность антител. // *Медицинская иммунология*. 2015. Т.17, № 4. С. 335–346. doi: 10.15789/1563-0625-2015-4-335-346.
20. Харченко Е. П. Коронавирус SARS-Cov-2: сложности патогенеза, поиски вакцин и будущие пандемии. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2020;19(3):4–20. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-3-4-20>.
21. Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines in development. *Nature* 2020; doi: 10.1038/s41586-020-2798-3.
22. Pardi N., Hogan M.J., Porter F.W., Weissman D. mRNA vaccines – a new era in vaccinology. *Nature Reviews | Drug Discovery* Volume 2018;17:261–279. doi:10.1038/nrd.2017.243.
23. Stedman K. M. Deep Recombination: RNA and ssDNA Virus Genes in DNA Virus and Host Genomes. *Annu. Rev. Virol.* 2015;2:203–217. doi: 10.1146/annurev-virology-100114-055127.
24. Johnson W.E. Endogenous Retroviruses in the Genomics Era. *Annu. Rev. Virol.* 2015;2:135–159. doi: 10.1146/annurev-virology-100114-054945.
25. Jachiet P.A., Colson P., Lopez P., Baptiste E. Extensive gene remodeling in the viral world: new evidence for nongradual evolution in the mobilome network. *Genome Biol. Evol.* 2014;6(9):2195–2205. doi:10.1093/gbe/evu168.
26. Georgiades K., Raouf D. How microbiology helps define the rhizome of life. *Front Cell Infect Microbiol.* 2012. doi: 10.3389/fcimb.2012.00060.
27. Katzourakis A., Gifford R.J. Endogenous Viral Elements in Animal Genomes. *PLoS Genet.* 2010;6(11):e1001191. doi:10.1371/journal.pgen.1001191.
28. Belyi V.A., Levine A.J., Skalka A.M. Unexpected inheritance: multiple integrations of ancient Bornavirus and Ebolavirus/Marburgvirus sequences in vertebrate genomes. *PLoS Pathog.* 2010;6(7):e1001030. doi:10.1371/journal.ppat.1001030.
29. Suntsova M., Garazha A., Ivanova A., et al. Molecular functions of human endogenous retroviruses in health and disease. *Cell. Mol. Life Sci.* 2015;72:3653–3675. doi: 10.1007/s00018-015-1947-6.

30. Zhang L., Richards A., Khalil A., Wogram E., et al. SARS-CoV-2 RNA reverse-transcribed and integrated into the human genome. *bioRxiv*. 2020. doi:10.1101/2020.12.12.422516.
31. Zhdanov VM. Integration of viral genomes. *Nature* 1975;256:471–473.
32. Klenerman P, Hengartner H, Zinkernagel RM. A non-retroviral RNA virus persists in DNA form. *Nature*. 1997;390:298–301.
33. Khatchikian D, Orlich M, Rott R. Increased viral pathogenicity after insertion of a 28S ribosomal RNA sequence into the haemagglutinin gene of an influenza virus. *Nature*. 1989;340(6229):156–157. doi: 10.1038/340156a0.
34. Romanova LI, Blinov VM, Tolskaya EA, et al. The primary structure of crossover regions of intertypic poliovirus recombinants: a model of recombination between RNA genomes. *Virology*. 1986;155(1):202–213.
35. Харченко Е. П. Распространенность генетической рекомбинации между вирусами и человеком, возможное ее влияние на вакцинацию. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2019;18(5): [https://doi: 10.31631/2073-3046-2019-18-6-4-14](https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-6-4-14).
36. Alberer M, Gnad-Vogt U, von Sonnenburg F, et al. Safety and immunogenicity of a mRNA rabies vaccine in healthy adults: an open-label, non-randomised, prospective, first in human phase 1 clinical trial. *Lancet* 2017 Sep 25;390(10101):1511–1520. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31665-3.
37. Theofilopoulos AN, Kono DH, Baccala R. The multiple pathways to autoimmunity. *Nature Immunology*. 2017;18(7):716–724. doi:10.1038/ni.3731.
38. Fischer, S., et al. Extracellular RNA mediates endothelial-cell permeability via vascular endothelial growth factor. *Blood* 2007;110:2457–2465.
39. Kannemeier, C., et al. Extracellular RNA constitutes a natural procoagulant cofactor in blood coagulation. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2007;104:6388–6393.
40. Dan Ge, Qiqi Du, Bingqing Ran, et al. The neurotoxicity induced by engineered nanomaterials. *International Journal of Nanomedicine* 2019;14:4167–4186. doi: 10.2147/IJN.S203352.
41. Mahajan S., Kode V., Bhojak K., Magdalene C.M., et al. Immunodominant T-cell epitopes from the SARS-CoV-2 spike antigen reveal robust pre-existing T-cell immunity in unexposed individuals. *bioRxiv* 2020. Preprint. doi:10.1101/2020.11.03.367375.
42. Харченко Е. П. Поиски универсальной противогриппозной вакцины: возможности и ограничения. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2019;18(5):70–84. [https://doi: 10.31631/2073-3046-2019-18-5-70-84](https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-5-70-84).
43. Servick K. Coronavirus creates a flu season guessing game. *Science* 2020;369(6506):890–891. doi: 10.1126/science.369.6506.890.
44. Харченко Е. П. Распространенность генетической рекомбинации между вирусами и человеком, возможное ее влияние на вакцинацию. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2019;18(5):4–14. [https://doi: 10.31631/2073-3046-2019-18-6-4-14](https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-6-4-14).
45. Sánchez-Ramón S., Conejero L., Netea M. G., Sancho D. et al. Trained Immunity-Based Vaccines: A New Paradigm for the Development of Broad-Spectrum Anti-infectious Formulations. *Front. Immunol.* 2018;9:2936. doi: 10.3389/fimmu.2018.02936.
46. Hajishengallis G., Li X., Mitroulis I., Chavakis T. Trained innate immunity and its implications for mucosal immunity and inflammation. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1197:11–26. doi:10.1007/978-3-030-28524-12.

References

1. Song Z, Xu Y, Bao L, Zhang L, et al. From SARS to MERS, Thrusting Coronaviruses into the Spotlight. *Viruses*. 2019;11(1). doi: 10.3390/v11010059.
2. 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.). [https://doi: 10.31631/2073-3046-2020-19-2-13-30](https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-2-13-30).
3. Kiselev O.I. Pregnancy, immunosuppression, influenza and the placental expression of endogenous retroviruses. 2014. St. Petesburg. Publisher «Rostok». 316 p. (In Russ.).
4. Cantuti-Castelvetri L., Ojha R., Pedro L., Djannatian M., et al. Neuropilin-1 facilitates SARS-CoV-2 cell entry and provides a possible pathway into the central nervous system. doi: 10.1101/2020.06.07.137802.
5. Kharchenko E. P. The complexity of coagulopathy pathogenesis in COVID-19. *Tromboz, gemostaz i reologiya*. 2020;(4):41–51 (In Russ.). doi:10.25555/THR.2020.4.0944.
6. Korber B., Fischer W. M., Gnanakaran S., et al. Spike mutation pipeline reveals the emergence of a more transmissible form of SARS-CoV-2. *bioRxiv*. May 05, 2020. doi: 10.1101/2020.04.29.069054. [Preprint].
7. European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid increase of a SARS-CoV-2 variant with multiple spike protein mutations observed in the United Kingdom – 20 December 2020. ECDC: Stockholm; 2020.
8. Tegally H., Wilkinson E., Giovanetti M., Iranzadeh A., et al. Emergence and rapid spread of a new severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (SARS-CoV-2) lineage with multiple spike mutations in South Africa. *medRxiv*, preprint, doi: 10.1101/2020.12.21.20248640.
9. Andreano E., Piccini G., Licastro D., Casalino L., et al. SARS-CoV-2 escape in vitro from a highly neutralizing COVID-19 convalescent plasma. *bioRxiv/preprint*, doi: 10.1101/2020.12.28.424451.
10. Starr T.N., Greaney A.J., Addetia A., Hannon W.W., et al. Prospective mapping of viral mutations that escape antibodies used to treat COVID-19. *bioRxiv*. Preprint, doi: 10.1101/2020.11.30.405472.
11. Cohen A.A., Gnanapragasam P.N.P., Lee Yu E., et al. Mosaic nanoparticles elicit cross-reactive immune responses to zoonotic coronaviruses in mice. *bioRxiv preprint* doi: 10.1101/2020.11.17.387092.
12. Kharchenko EP. Vaccines against Covid-19: the Comparative Estimates of Risks in Adenovirus Vectors. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2020;19(5):4–17 (In Russ.). [https://doi: 10.31631/2073-3046-2020-19-5-4-17](https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-5-4-17).
13. Cohen J. Universal flu vaccine is 'an alchemist's dream'. // *Science*. 2018. 362(6419): 1094. doi: 10.1126/science.362.6419.1094.
14. Nabel GJ, Fauci AS. Induction of unnatural immunity: prospects for a broadly protective universal influenza vaccine. *Nat Med*. 2010;16(12):1389–1391. doi: 10.1038/nm1210-1389.
15. Netea M.G., and Jos W.M. van der Meer. Trained Immunity: An Ancient Way of Remembering. *Cell Host & Microbe*. 2017; doi: 10.1016/j.chom.2017.02.003.
16. Netea M.G., Dominguez-Andrés J., Barreiro L.B., Chavakis T. Defining trained immunity and its role in health and disease. *Nature Reviews Immunology*. 2020;20:375–388. doi: 10.1038/s41577-020-0285-6.
17. Gil A., Kenney L.L., Mishra R., et al. Vaccination and heterologous immunity: educating the immune system. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 2015;109(1):62–69. doi: 10.1093/trstmh/tru198.
18. Selin LK, Włodarczyk MF, Kraft AR, et al. Heterologous immunity: immunopathology, autoimmunity and protection during viral infections. *Autoimmunity*. 2011;44:328–347. doi:10.3109/08916934.2011.523277.
19. Kharchenko E.P. Immune Epitope continuum of the protein relationships, poly- and autoreactivity of antibodies. *Meditinskaya Immunologiya = Medical Immunology*, 2015, vol. 17, no. 4, pp. 335–346 (In Russ.). doi: 10.15789/1563-0625-2015-4-335-346.
20. 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.). [https://doi: 10.31631/2073-3046-2020-19-3-4-20](https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-3-4-20).
21. Krammer, F. SARS-CoV-2 vaccines in development. *Nature* 2020; doi: 10.1038/s41586-020-2798-3.
22. Pardi N., Hogan M.J., Porter F.W., Weissman D. mRNA vaccines – a new era in vaccinology. *Nature Reviews | Drug Discovery* Volume 2018;17:261–279. doi:10.1038/nrd.2017.243.
23. Stedman K. M. Deep Recombination: RNA and ssDNA Virus Genes in DNA Virus and Host Genomes. *Annu. Rev. Virol.* 2015;2:203–217. doi: 10.1146/annurev-virology-100114-055127.
24. Johnson W.E. Endogenous Retroviruses in the Genomics Era. *Annu. Rev. Virol.* 2015;2:135–159. doi: 10.1146/annurev-virology-100114-054945.
25. Jachiet P.A., Colson P., Lopez P., Bapteste E. Extensive gene remodeling in the viral world: new evidence for nongradual evolution in the mobilome network. *Genome Biol. Evol.* 2014;6(9):2195–2205. doi:10.1093/gbe/evu168.
26. Georgiades K., Raouf D. How microbiology helps define the rhizome of life. *Front Cell Infect Microbiol*. 2012. doi: 10.3389/fcimb.2012.00060.
27. Katourakis A., Gifford R.J. Endogenous Viral Elements in Animal Genomes. *PLoS Genet*. 2010;6(11):e1001191. doi:10.1371/journal.pgen.1001191.
28. Belyi V.A., Levine A.J., Skalka A.M. Unexpected inheritance: multiple integrations of ancient Bornavirus and Ebolavirus/Marburgvirus sequences in vertebrate genomes. *PLOS Pathog.* 2010;6(7):e1001030. doi:10.1371/journal.ppat.1001030.
29. Suntuova M., Garazha A., Ivanova A., et al. Molecular functions of human endogenous retroviruses in health and disease. *Cell. Mol. Life Sci.* 2015;72:3653–3675. doi: 10.1007/s00018-015-1947-6.
30. Zhang L., Richards A., Khalil A., Wogram E., et al. SARS-CoV-2 RNA reverse-transcribed and integrated into the human genome. *bioRxiv*. 2020. doi:10.1101/2020.12.12.422516.
31. Zhdanov VM. Integration of viral genomes. *Nature* 1975;256:471–473.
32. Klenerman P, Hengartner H, Zinkernagel RM. A non-retroviral RNA virus persists in DNA form. *Nature*. 1997;390:298–301.
33. Khatchikian D, Orlich M, Rott R. Increased viral pathogenicity after insertion of a 28S ribosomal RNA sequence into the haemagglutinin gene of an influenza virus. *Nature*. 1989;340(6229):156–157. doi: 10.1038/340156a0.
34. Romanova LI, Blinov VM, Tolskaya EA, et al. The primary structure of crossover regions of intertypic poliovirus recombinants: a model of recombination between RNA genomes. *Virology*. 1986;155(1):202–213.
35. Kharchenko EP. The Occurrence of Genetic Recombination between Viruses and Human – its Possible Influence on Vaccination. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019;18(5): 4–14 (In Russ.). [https://doi: 10.31631/2073-3046-2019-18-6-4-14](https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-6-4-14).
36. Alberer M, Gnad-Vogt U, von Sonnenburg F, et al. Safety and immunogenicity of a mRNA rabies vaccine in healthy adults: an open-label, non-randomised, prospective, first in human phase 1 clinical trial. *Lancet* 2017 Sep 25;390(10101):1511–1520. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31665-3.

37. Theofilopoulos AN, Kono DH, Baccala R. The multiple pathways to autoimmunity. *Nature Immunology*. 2017;18(7):716–724. doi:10.1038/ni.3731.
38. Fischer, S., et al. Extracellular RNA mediates endothelial-cell permeability via vascular endothelial growth factor. *Blood* 2007;110:2457–2465.
39. Kannemeier, C., et al. Extracellular RNA constitutes a natural procoagulant cofactor in blood coagulation. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2007;104:6388–6393.
40. Dan Ge, Qiqi Du, Bingqing Ran, et al. The neurotoxicity induced by engineered nanomaterials. *International Journal of Nanomedicine* 2019;14:4167–4186. doi: 10.2147/IJN.S203352.
41. Mahajan S., Kode V., Bhojak K., Magdalene C.M., et al. Immunodominant T-cell epitopes from the SARS-CoV-2 spike antigen reveal robust pre-existing T-cell immunity in unexposed individuals. *bioRxiv* 2020. Preprint. doi:10.1101/2020.11.03.367375.
42. Kharchenko EP. The Search for a Universal Influenza Vaccine: Possibilities and Limitations. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019;18(5):70–84 (In Russ.). [https://doi: 10.31631/2073-3046-2019-18-5-70-84](https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-5-70-84).
43. Servick K. Coronavirus creates a flu season guessing game. *Science* 2020; 369 (6506) : 890-891. doi: 10.1126/science.369.6506.890.
44. Kharchenko E.P. Occurrence of small homologous and complementary fragments in human virus genomes and their possible role. *Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet*, 2017, vol. 7, no. 4, pp. 393–404 (In Russ.). doi: 10.15789/2220-7619-2017-4-393-404.
45. Sánchez-Ramón S., Conejero L., Netea M. G., Sancho D. et al. Trained Immunity-Based Vaccines: A New Paradigm for the Development of Broad-Spectrum Anti-infectious Formulations. *Front. Immunol.* 2018;9:2936. doi: 10.3389/fimmu.2018.02936.
46. Hajshengallis G., Li X., Mitroulis I., Chavakis T. Trained innate immunity and its implications for mucosal immunity and inflammation. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1197:11–26. doi:10.1007/978-3-030-28524-12.

Об авторе

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

Поступила: 31.01.2021. Принята к печати: 11.01.2021.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Author

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

Received: 31.01.2021. Accepted: 11.01.2021.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

ИНФОРМАЦИЯ ВОЗ

Мир начинает осознавать необходимость равноправного доступа к вакцинам

Пресс-релиз от 19 февраля 2021 г.

«Мир находится на грани катастрофического морального провала, цена которого будет оплачена жизнями и средствами к существованию в беднейших странах мира.»

Д-р Тедрос Адханом Гебрейесус, Генеральный директор ВОЗ, 18 января 2021 г.

По прошествии половины 100-дневного срока, установленного Генеральным директором Всемирной организации здравоохранения доктором Тедросом Адханомом Гебрейесусом, формируется движение, которое объединяет людей и организации под лозунгом равноправного доступа к вакцинам. ВОЗ приветствует новые обязательства, принятые Францией, Соединенным Королевством Великобритании и Северной Ирландии и Соединенными Штатами Америки в отношении справедливого распределения вакцин против COVID-19. Движение, поддержанное 190 странами и территориями, представляет собой глобальный механизм, который обладает наибольшими возможностями обеспечить мир вакцинами и остановить пандемию COVID-19. «Движение за равноправный доступ к вакцинам набирает силу, и я приветствую решимость мировых лидеров выполнить поставленную задачу, приняв новые обязательства, с тем чтобы действительно положить конец пандемии, и с этой целью поделить дозы вакцин и увеличить финансирование COVAX, – заявил Генеральный директор ВОЗ доктор Тедрос Адханом Гебрейесус. – Мы не можем работать в обычном режиме, странам необходимо срочно поделить дозы вакцин и технологией, расширить масштабы производства и обеспечить устойчивые поставки вакцин, с тем чтобы все люди во всех странах мира могли получить прививку».

Уже почти 7000 человек и сотни организаций подписались под Декларацией о равноправном доступе к вакцинам, которая напрямую призывает правительства и производителей ускорить процедуры одобрения и нарастить производство путем обмена знаниями и технологиями, а также обеспечить справедливое распределение доз вакцин. Она

также содержит конкретный призыв начать с вакцинации всех медико-санитарных и социальных работников, которые в течение более одного года находятся на переднем крае борьбы с пандемией.

Главы государств и звезды спорта, например Роман Грожан, международные организации, включая ЮНИСЕФ, Программу развития ООН, организацию «ООН женщины» и Всемирную продовольственную программу, спортивные организации, такие как Международный олимпийский комитет, Международный совет регби и ФИФА, организации, занимающиеся вопросами веры, гендерного равенства и развития молодежи, и организации гражданского общества, такие как группа «Старейшины», Всемирный совет здравоохранения, группа Nursing Now, Сеть за противодействие пандемии, Партнерство «ВОУЗ-2030» и организация «Женщины в глобальном здравоохранении»*, а также многие другие присоединяются к широкому движению, признающему необходимость справедливого распределения вакцин как с моральной и экономической точки зрения, так и для обеспечения глобальной безопасности.

Ширится движение за равноправный доступ к вакцинам, и для того чтобы мутации вируса не подорвали применение технологий здравоохранения и не воспрепятствовали и без того вялому экономическому подъему, необходимо, чтобы лидеры проявили решимость для обеспечения возможной скорейшей ликвидации пандемии. Мы призываем как отдельные лица, так и организации повсеместно присоединиться к этой важной работе.

Источник: <https://www.who.int/campaigns/annual-theme/year-of-health-and-care-workers-2021/vaccine-equity-declaration/>

Особенности формирования гуморального иммунитета у лиц с различными клиническими проявлениями COVID-19

Т. А. Платонова*¹, А. А. Голубкова², Е. А. Карбовнича¹, С. С. Смирнова^{3,4}

¹Общество с ограниченной ответственностью «Европейский медицинский центр «УГМК-Здоровье», г. Екатеринбург

²ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва

³Екатеринбургский НИИ вирусных инфекций ФБУН «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора г. Екатеринбург

⁴ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Екатеринбург

Резюме

Введение. В условиях пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) особую актуальность приобретают исследования по изучению особенностей формирования иммунного ответа к SARS-CoV-2 у переболевших различными клиническими формами этой инфекции, что имеет важное значение для понимания степени их участия в формировании популяционного иммунитета и оценки индивидуальной невосприимчивости к SARS-CoV-2 в последующем. **Цель исследования** – проанализировать сроки формирования специфических антител к SARS-CoV-2 и продолжительность их сохранения у переболевших новой коронавирусной инфекцией. **Материалы и методы.** Оценка сроков формирования специфических антител трех классов (IgA, IgM и IgG) к SARS-CoV-2 у 218 пациентов проведена в первые дни заболевания. В последующем их обследовали повторно в различные сроки от начала заболевания, от одного до четырех раз (суммарно 321 точка контроля). Для оценки продолжительности сохранения антител к COVID-19 у переболевших было организовано проспективное исследование, в котором приняли участие 368 человек. Обследование для определения специфических антител класса G проводили каждые 2-4 недели, в сроки от одного до восьми месяцев от начала клинических проявлений COVID-19. Суммарно – 919 точек контроля. Антитела исследовали методом твердофазного иммуоферментного анализа с использованием тест-систем SARS-CoV-2-IgM-ИФА-БЕСТ и SARS-CoV-2-IgG-ИФА-БЕСТ (производитель АО «ВЕКТОР-БЕСТ») и «Антигма А» (производитель «Генериум»). **Результаты и обсуждение.** У большинства обследованных лиц антитела классов M и G начинали формироваться с 10-го дня болезни, тогда как антитела класса A выявляли начиная с 5-го дня. При легких и бессимптомных формах коронавирусной инфекции IgG-антитела к SARS-CoV-2 в большинстве случаев не формировались, а уровни серопротекции коррелировали с тяжестью перенесенного заболевания. Продолжительность сохранения IgG-антител могла составлять не менее 8 месяцев, однако имели место единичные случаи их элиминации как после COVID-19 в форме ОРВИ, так и после перенесенной интерстициальной пневмонии. При сохраняющемся неблагоприятном по COVID-19 случаев повторного заболевания среди лиц, сформировавших G-антитела (в том числе и утративших их через 4–5 мес. после заболевания), в течение периода наблюдения не было зарегистрировано. **Заключение.** Таким образом, по итогам проведенного исследования получены важные материалы по особенностям формирования гуморального иммунного ответа к новой коронавирусной инфекции. Однако для полного понимания иммунного ответа к SARS-CoV-2 необходима оценка avidности IgG-антител или их способности к вируснейтрализации, а также изучение клеточного иммунитета у переболевших COVID-19, но не сформировавших антитела.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, SARS-CoV-2, COVID-19, гуморальный иммунитет, особенности формирования, продолжительность
Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Платонова Т. А., Голубкова А. А., Карбовнича Е. А. и др. Особенности формирования гуморального иммунитета у лиц с различными клиническими проявлениями COVID-19. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2021; 20 (1): 20–25
<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-1-20-25>.

Features of the Formation of Humoral Immunity in Individuals with Various Clinical Manifestations of COVID-19

TA Platonova**¹, AA Golubkova², EA Karbovnychaya¹, SS Smirnova^{3,4}

¹ European medical center «UMMC-Health», Yekaterinburg, Russia

² Central research Institute of epidemiology of Rospotrebnadzor, Moscow, Russia

³ Yekaterinburg Research Institute of Viral Infections of State Research Center of Virology and Biotechnology «Vector»

⁴ Ural state medical University, Yekaterinburg, Russia

* Для переписки: Платонова Татьяна Александровна, к. м. н., врач-эпидемиолог, заведующая эпидемиологическим отделом ООО «УГМК-Здоровье», 620144, г. Екатеринбург, ул. Шейнкмана, д. 113. +7 982-691-88-30, fill. 1990@inbox.ru. © Платонова Т. А. и др.

** For correspondence: Platonova TA, Cand. Sci. (Med.), head of the epidemiological Department - epidemiologist European medical center «UMMC-Health», Sheinkmana str., 113, Yekaterinburg, Russia, 620144. +7 982-691-88-30, fill. 1990@inbox.ru. © Platonova TA et al.

Abstract

Relevance In the context of the new coronavirus infection (COVID-19) pandemic, research on the formation of an immune response to SARS-CoV-2 in patients with various clinical forms of this infection is of particular relevance, which is important for understanding the degree of their participation in the formation of population immunity and assessing individual immunity to SARS-CoV-2 in the future.

Aim of the study was to analyze the timing of the formation of specific antibodies to SARS-CoV-2 and the duration of their preservation in patients with a new coronavirus infection. **Materials and methods.** The timing of the formation of specific antibodies of three classes (IgA, IgM and IgG) to SARS-CoV-2 in 218 patients was evaluated in the first days of the disease. Subsequently, they were re-examined at various times from the onset of the disease, from one to four times (a total of 321 control points). To assess the duration of preservation of antibodies to COVID-19 in patients who were ill, a prospective study was organized, in which 368 people participated. Screening for specific class G antibodies was performed every 2–4 weeks, within one to eight months of the onset of clinical manifestations of COVID-19. In total 1919 control points. The antibodies were examined by solid-phase enzyme immunoassay using the SARS-CoV-2-IgM-ELISA-BEST and SARS-CoV-2-IgG-ELISA-BEST test systems (manufactured by VECTOR-BEST JSC) and Antigma A (manufactured by Generium). **Results.** In most of the examined individuals, class M and G antibodies began to form from day 10 of the disease, while class A antibodies were detected from day 5. In mild and asymptomatic forms of coronavirus infection, IgG antibodies to SARS-CoV-2 were not formed in most cases, and seroprotection levels correlated with the severity of the disease. The duration of preservation of IgG antibodies could be at least 8 months, but there were isolated cases of their elimination both after COVID-19 in the form of respiratory infection and after interstitial pneumonia. With continuing problems with COVID-19, there were no cases of recurrent disease among individuals who formed G-antibodies (including those who lost them 4-5 months after the disease) during the follow-up period. **Conclusion.** Thus, according to the results of the study, important materials were obtained on the peculiarities of the formation of a humoral immune response to a new coronavirus infection. However, to fully understand the immune response to SARS-CoV-2, it is necessary to assess the avidity of IgG antibodies or their ability to neutralizing the virus, as well as to study cellular immunity in patients who have had COVID-19 but have not formed antibodies.

Key words: coronavirus infection, SARS-CoV-2, COVID-19, humoral immunity, features of formation, duration
No conflict of interest to declare.

For citation: Platonova TA, Golubkova AA, Karbovnichaya EA, et al. Features of the Formation of Humoral Immunity in Individuals with Various Clinical Manifestations of COVID-19. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2021;20(1): 20–25 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-1-20-25>.

Введение

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19), вызванная вирусом SARS-CoV-2, явилась беспрецедентным вызовом мировому обществу. По официальным данным, в мире на 05.01.2021 г. зарегистрировано более 85,6 млн случаев инфицирования COVID-19 и более 1,8 млн летальных исходов [1–5].

В настоящее время болезнь охватила более 200 стран на всех континентах и привела к тяжелым социально-экономическим последствиям, нарушению общественной жизни и производственной деятельности [3,4].

В Российской Федерации случаи заболевания COVID-19 стали регистрировать с 31 января 2020 г. В течение 2020 г. в РФ было лабораторно подтверждено более 3 млн фактов инфицирования SARS-CoV-2 во всех субъектах страны и зарегистрировано практически 60 тыс. смертельных исходов болезни [3–5].

Появление COVID-19 поставило перед специалистами здравоохранения задачи быстрой диагностики и оказания квалифицированной медицинской помощи заболевшим. Во всех странах мира ученые и практики активно изучают клинические и эпидемиологические особенности заболевания, разрабатывают новые средства его профилактики и лечения [6–17].

В условиях пандемии новой коронавирусной инфекции особую актуальность приобретают

исследования иммунного ответа на SARS-CoV-2 и изучение иммунопатогенетических механизмов болезни, что имеет значение как для диагностики и лечения заболевания, так и для понимания степени участия переболевших COVID-19 в формировании популяционного иммунитета и оценке индивидуальной невосприимчивости переболевших к SARS-CoV-2 в последующем [6–17].

Цель исследования – проанализировать сроки формирования специфических антител к SARS-CoV-2 и продолжительность их сохранения у переболевших новой коронавирусной инфекцией.

Материалы и методы

Работа выполнена в ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора и ООО «Европейский медицинский центр «УГМК-Здоровье» в 2020–2021 гг.

Оценка сроков формирования специфических антител трех классов (IgA, IgM и IgG) к SARS-CoV-2 проведена в первые дни заболевания. В исследовании приняли участие 218 пациентов с COVID-19 в форме острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) или интерстициальной пневмонии. Каждый из них в последующем был обследован в разные сроки от начала заболевания – от одного до четырех раз (суммарно 321 точка контроля).

Помимо этого было организовано проспективное исследование для оценки продолжительности

сохранения гуморального иммунитета к COVID-19 после перенесенного заболевания. В исследование включали сотрудников нескольких медицинских организаций г. Екатеринбурга, которые переболели новой коронавирусной инфекцией в различных клинических формах (от бессимптомного носительства до тяжелой пневмонии). Группа наблюдения регулярно пополнялась по мере выявления новых сотрудников, заболевших COVID-19. Всего в исследовании приняли участие 368 человек. Обследование персонала на наличие специфических IgG проводили каждые 2–4 недели. В случаях, когда у сотрудников в течение двух месяцев наблюдения не выявляли антитела, их исключали из исследования и последующее их обследование выполняли методом ПЦР. В течение первого месяца от появления симптомов COVID-19 были обследованы 352 человека, в сроки от одного до двух месяцев – 181, от двух до трех месяцев – 121, от трех до четырех месяцев – 89, от четырех до пяти месяцев – 81, от пяти до шести месяцев – 58, от шести до семи месяцев – 27, от семи до восьми месяцев – 10 человек. Всего за время наблюдения было 919 точек контроля.

Лабораторные исследования выполняли в клинико-диагностической лаборатории ООО «Европейский медицинский центр «УГМК-Здоровье». Антитела исследовали методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем SARS-CoV-2-IgM-ИФА-БЕСТ и SARS-CoV-2-IgG-ИФА-БЕСТ (производитель АО «ВЕКТОР-БЕСТ») и «Антигма А» (производитель «Генериум»). Наличие иммуноглобулинов определяли посредством расчета коэффициента позитивности (КП). Для IgM и IgG результат анализа считали положительным при $KP \geq 1,1$, отрицательным – при $KP < 0,8$, сомнительным или пограничным, если $0,8 \leq KP < 1,1$. Для IgA положительным результатом считали $KP \geq 1,1$, отрицательным – $KP < 0,9$, сомнительным – $0,9 \leq KP < 1,1$.

В исследовании применяли эпидемиологический (описательно-оценочный и аналитический)

и статистический методы. При анализе полученных данных использовали общепринятые статистические приемы с расчетом медианы, минимальных и максимальных значений.

Статистическую значимость различий оценивали по критерию Фишера. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Статистическую обработку материалов проводили с использованием пакета прикладных программ Microsoft Office 2013 и онлайн-сервиса <https://medstatistic.ru/>.

Результаты и обсуждение

При оценке сроков формирования специфических антител к SARS-CoV-2 установлено, что до пятого дня заболевания IgM и IgG выявляли у незначительного числа заболевших – 5,1% и 3,8% соответственно (табл. 1). С шестого по десятый день болезни доля лиц с положительным результатом исследования на IgM и IgG увеличилась до 39,3% и 31,1% соответственно. После 11 дня болезни у большинства участников исследования уже определялись специфические антитела классов M и G (от 70,8% до 100%). При этом значимых различий между сроками выработки IgM и IgG выявлено не было ($\phi < 1,64$, $p > 0,05$).

Для антител класса A была характерна несколько иная динамика. IgA формировались раньше, чем IgM и IgG. В срок до 5-го дня заболевания эти различия не были значимы ($\phi < 1,64$, $p > 0,05$), однако с 6-го по 10-й день болезни более ранее формирование антител класса A становилось очевидным, т. к. их выявляли уже у 87,2% обследованных – против IgM у 39,3% пациентов и IgG у 31,1% ($\phi > 2,31$, $p < 0,01$).

При оценке продолжительности сохранения антител к COVID-19 было установлено, что у большинства (76,2%) лиц, которые перенесли COVID-19 в бессимптомной форме, антитела класса G не выявлялись на протяжении двухмесячного периода наблюдения после заболевания (табл. 2). По окончании периода эти лица были исключены из исследования. Среди лиц с серопротекцией антитела сохранялись на протяжении всего периода

Таблица 1. Сроки формирования специфических антител у больных COVID-19
Table 1. Timing of the formation of specific antibodies in patients with COVID-19

Дни заболевания Days of illness	IgM, IgG				IgA			
	Всего обследовано Total examined	Выявлены IgM IgM detected		Выявлены IgG IgG detected		Всего обследовано Total examined	Выявлены IgA IgA detected	
		Абс.ч. Number	%	Абс.ч. Number	%		Абс.ч. Number.	%
до 5 up to 5	78	4	5,1	3	3,8	38	7	18,4
6–10	61	24	39,3	19	31,1	39	34	87,2
11–15	62	48	77,4	47	75,8	32	29	90,6
16–20	48	34	70,8	43	89,6	31	27	87,1
21–25	44	40	90,9	40	90,9	18	16	88,9
26–30	28	27	96,4	28	100,0	16	14	87,5

Таблица 2. Продолжительность гуморального иммунного ответа к COVID-19
Table 2. Duration of the humoral immune response to COVID-19

Клиническая форма COVID-19 The clinical form of COVID-19	Срок от начала клинических проявлений заболевания The period from the beginning of clinical manifestations of the disease											
	1 мес. 1 months			2 мес. 2 months			3 мес. 3 months			4 мес. 4 months		
	Всего обследовано Total examined	Обнаружены IgG IgG detected	КП PC	Всего обследовано Total examined	Обнаружены IgG IgG detected	КП PC	Всего обследовано Total examined	Обнаружены IgG IgG detected	КП PC	Всего обследовано Total examined	Обнаружены IgG IgG detected	КП PC
Бессимптомная форма COVID-19 Asymptomatic infection	21	5 (23,8%)	4,7 (1,7–9,9)	21	5 (23,8%)	5,9 (1,6–14,6)	5	5 (100%)	5,3 (1,2–15,1)	5	5 (100%)	4,9 (1,2–12,3)
ОРВИ Respiratory infection	239	218 (91,2%)	10,9 (1,1–32,6)	105	97 (92,4%)	12,5 (1,3–31,2)	84	81 (96,4%)	13,1 (1,3–37,7)	62	57 (100%)	12,9 (1,9–22,9)
Пневмония Pneumonia	92	92 (100%)	19,9 (2,2–38,9)	55	55 (100%)	20,11 (1,9–39,2)	32	32 (100%)	17,95 (2,6–36,6)	22	22 (100%)	18,01 (1,9–40,4)

Клиническая форма COVID-19 The clinical form of COVID-19	Срок от начала клинических проявлений заболевания The period from the beginning of clinical manifestations of the disease											
	5 мес. 5 months			6 мес. 6 months			7 мес. 7 months			8 мес. 8 months		
	Всего обследовано Total examined	Обнаружены IgG IgG detected	КП PC	Всего обследовано Total examined	Обнаружены IgG IgG detected	КП PC	Всего обследовано Total examined	Обнаружены IgG IgG detected	КП PC	Всего обследовано Total examined	Обнаружены IgG IgG detected	КП PC
Бессимптомная форма Asymptomatic infection	3	3 (100%)	3,2 (1,4–8,6)	1	1 (100%)	1,6	0	–	–	0	–	–
ОРВИ Respiratory infection	61	58 (95,0%)	11,3 (1,7–19,2)	46	45 (97,8%)	9,8 (1,9–22,9)	22	22 (100%)	9,7 (1,6–19,2)	8	8 (100%)	11,9 (1,3–24,9)
Пневмония Pneumonia	17	16 (94,1%)	21,3 (3,4–31,3)	11	11 (100%)	21,9 (3,2–36,7)	5	5 (100%)	17,8 (9,1–28,4)	2	2 (100%)	9,2 (7,5–10,9)

Примечание: *КП (коэффициент позитивности) – представлена медиана и диапазон значений
 Note: *PC (positivity coefficient) - shows the median and range of values

исследования, т. е. не менее 5 месяцев, при коэффициенте позитивности от 1,2 до 15,1.

У сотрудников, которые перенесли COVID-19 в форме интерстициальной пневмонии, в 100% случаев были выявлены IgG. Медиана коэффициента позитивности была в 2–2,5 раза выше, чем у переболевших COVID-19 в форме острой респираторной инфекции, и в 3–5 раз выше, чем у бессимптомных носителей вируса. После пневмонии IgG у большинства участников исследования сохранялись в течение 8 месяцев, их элиминация имела место только в одном случае – у женщины 51 года через 4,5 месяца после заболевания.

В течение периода наблюдения, несмотря на сохраняющееся неблагополучие по COVID-19, ни у одного из участников исследования повторных случаев заболевания зарегистрировано не было.

Заключение

Таким образом, по итогам проведенного анализа можно констатировать, что специфические IgM и IgG начинают формироваться преимущественно с 10-го дня болезни, тогда как антитела IgA можно обнаружить в более ранние сроки заболевания – начиная с 5-го дня, что может быть использовано для более ранней диагностики коронавирусной инфекции.

Таблица 3. Данные о переболевших COVID-19, утративших специфические IgG
Table 3. Data on COVID-19 patients who have lost specific IgG

Пол Gender	Возраст, лет Age, years	Клиническая форма COVID-19 The clinical form of COVID-19	Степень тяжести Degree of severity	КП IgG (1–2 мес. от начала заболевания) PC of IgG (1-2 months from the onset of the disease)	Срок элиминации антител, мес. The term elimination of antibodies, months
Женский Female	51	Пневмония (КТ-1) Pneumonia (CT-1)	Средняя Moderate severity	4,4	4,5
Женский Female	21	ОРВИ Respiratory infection	Легкая Mild severity	12,9	4,5
Мужской Male	26	ОРВИ Respiratory infection	Легкая Mild severity	21,9	4,5
Женский Female	48	ОРВИ Respiratory infection	Легкая Mild severity	11,2	5,5
Женский Female	51	ОРВИ Respiratory infection	Легкая Mild severity	13,8	4,5

При легких и бессимптомных формах коронавирусной инфекции серопревалентность по IgG к SARS-CoV-2 в большинстве случаев не формируется. Уровни серопротекции возрастают пропорционально тяжести перенесенного заболевания. Длительность сохранения IgG, по данным нашего исследования, составляла не менее 8 месяцев, однако имели место случаи элиминации антител как после COVID-19 в форме ОРВИ, так и после перенесенной интерстициальной пневмонии. Случаев повторного заболевания COVID-19 у лиц, сформировавших специфические антитела IgG (в том числе и утративших их через 4–5 мес. после заболевания), в течение периода наблюдения не было зарегистрировано, несмотря на сохраняющееся неблагоприятное по этой инфекции.

Таким образом, можно предположить, что переболевшие коронавирусной инфекцией могут формировать популяционный иммунитет к этому заболеванию, однако в настоящее время нет ответа на вопрос – насколько продолжительным будет иммунный ответ у переболевших и будут ли они в дальнейшем также невосприимчивы к COVID-19 или потребуется их вакцинация. Помимо этого, для понимания особенностей иммунного ответа к SARS-CoV-2 и прогноза развития ситуации необходима оценка avidности IgG или их способности к вируснейтрализации, а также изучение клеточного иммунитета у переболевших COVID-19, но не сформировавших антитела после перенесенной инфекции.

Литература

1. Брико Н. И., Каграманян И. Н., Никифоров В. В. и др. Пандемия COVID-19. Меры борьбы с ее распространением в Российской Федерации // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2020;19(2):4–12.
2. Щелканов М. Ю., Колобухина Л. В., Бургазова О. А. и др. COVID-19: этиология, клиника, лечение. Инфекция и иммунитет. 2020. Т. 10, № 3. С. 421–445.
3. Коронавирус. Онлайн-карта распространения коронавирусной инфекции. Доступно на: <https://coronavirus-monitor.ru/> (дата обращения 05.01.2021).
4. Коронавирус. Онлайн-карта коронавирусной инфекции. Статистика. Доступно на: <https://coronavirus-monitor.info/> (дата обращения 05.01.2021).
5. Оперативные данные. Коронавирус COVID-19. Официальная информация. Доступно на: <https://xn--80aesfpebagmfb1c0a.xn--p1ai/information/> (дата обращения 05.01.2021).
6. Alserahi H.A., Alqunaibet A.M., Al-Tawfiq J.A., et al. Seroprevalence of SARS-CoV-2 (COVID-19) among healthcare workers in Saudi Arabia: comparing case and control hospitals. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 2021. Vol. 99, Issue 3, P.115273. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2020.115273>
7. Rao V.U.S., Arakeri G., Subash A., et al. COVID-19: Loss of bridging between innate and adaptive immunity? *Med Hypotheses*. 2020. N144: P.109861.
8. Ni L., Ye F., Cheng M.L., et al. Detection of SARS-CoV-2-Specific Humoral and Cellular Immunity in COVID-19 Convalescent Individuals. *Immunity*. 2020. Vol. 52. N6. P. 971–977.
9. Yang L., Liu S., Liu J., et al. COVID-19: immunopathogenesis and Immunotherapeutics. *Signal Transduct Target Ther*. 2020. Vol.5. N1. P.128.
10. Paces J., Strizova Z., Smrz D., et al. COVID-19 and the immune system. *Physiol Res*. 2020. Vol. 69. N3. P. 379–388.
11. Kadkhoda K. COVID-19: an Immunopathological View. *mSphere*. 2020. Vol. 5. N2. P. 00344–20.
12. Altmann D.M., Douek D.C., Boyton R.J.. What policy makers need to know about COVID-19 protective immunity. *Lancet*. 2020. Vol. 395. N.10236. P. 1527–1529.
13. Cox R.J., Brokstad K.A. Not just antibodies: B cells and T cells mediate immunity to COVID-19. *Nat Rev Immunol*. 2020. Vol. 20. N10. P. 581–582.
14. Chowdhury M.A., Hossain N., Kshem M.A., et al. Immune response in COVID-19: A review. *J Infect Public Health*. 2020. Vol. 13. N11. P. 1619–1629.
15. Ma H., Zeng W., He H., et al. Serum IgA, IgM, and IgG responses in COVID-19. *Cell Mol Immunol*. 2020. Vol. 17. N7. P. 773–775.
16. Paces J., Strizova Z., Smrz D., et al. COVID-19 and the immune system. *Physiol Res*. 2020. Vol. 69. N.3. P. 379–388.
17. Juno J.A., Tan H.X., Lee W.S., et al. Humoral and circulating follicular helper T cell responses in recovered patients with COVID-19. *Nat Med*. 2020. Vol. 26. N.9. P. 1428–1434.

References

1. Briko NI, Kagramanjan IN, Nikiforov VV, et al. Pandemic COVID-19. Prevention Measures in the Russian Federation. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2020;19(2):4–12. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-2-4-12> (In Russ.).
2. Shchelkanov M.Yu., Kolobukhina L.V., Burgasova O.A., Krzhikova I.S., Maleev V.V. COVID-19: etiology, clinical picture, treatment. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2020;10(3):421–445 (In Russ.) <https://doi.org/10.15789/2220-7619-CEC-1473>
3. The coronavirus. Online map of the spread of coronavirus infection Available at: <https://coronavirus-monitor.ru/> (accessed 05.01.2021) (In Russ.).
4. The coronavirus. Online map of coronavirus infection. Statistics. Available at: <https://coronavirus-monitor.info/> (accessed 05.01.2021) (In Russ.).
5. Operational data. Coronavirus COVID-19. Official information. Available at: <https://xn--80aesfpebagmfb1c0a.xn--p1ai/information/> (accessed 05.01.2021) (In Russ.).
6. Alserahi HA, Alqunaibet AM, Al-Tawfiq JA, et al. Seroprevalence of SARS-CoV-2 (COVID-19) among healthcare workers in Saudi Arabia: comparing case and control hospitals. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 2021, 99(3):115273. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2020.115273>

7. Rao VUS, Arakeri G, Subash A, et al. COVID-19: Loss of bridging between innate and adaptive immunity? *Med Hypotheses*. 2020;144:109861. doi: 10.1016/j.mehy.2020.109861.
8. Ni L, Ye F, Cheng ML, et al. Detection of SARS-CoV-2-Specific Humoral and Cellular Immunity in COVID-19 Convalescent Individuals. *Immunity*. 2020;52(6):971–977. doi: 10.1016/j.immuni.2020.04.023.
9. Yang L, Liu S, Liu J, et al. COVID-19: immunopathogenesis and Immunotherapeutics. *Signal Transduct Target Ther*. 2020;5(1):128. doi: 10.1038/s41392-020-00243-2.
10. Paces J, Strizova Z, Smrz D, et al. COVID-19 and the immune system. *Physiol Res*. 2020;69(3):379–388. doi: 10.33549/physiolres.934492.
11. Kadkhoda K. COVID-19: an Immunopathological View. *mSphere*. 2020;5(2):e00344-20. doi: 10.1128/mSphere.00344-20.
12. Altmann DM, Douek DC, Boyton RJ. What policy makers need to know about COVID-19 protective immunity. *Lancet*. 2020;395(10236):1527–1529. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30985-5.
13. Cox RJ, Brokstad KA. Not just antibodies: B cells and T cells mediate immunity to COVID-19. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(10):581–582. doi: 10.1038/s41577-020-00436-4.
14. Chowdhury MA, Hossain N, Kashem MA, et al. Immune response in COVID-19: A review. *J Infect Public Health*. 2020;13(11):1619–1629. doi: 10.1016/j.jiph.2020.07.001.
15. Ma H, Zeng W, He H, et al. Serum IgA, IgM, and IgG responses in COVID-19. *Cell Mol Immunol*. 2020;17(7):773–775. doi: 10.1038/s41423-020-0474-z.
16. Paces J, Strizova Z, Smrz D, et al. COVID-19 and the immune system. *Physiol Res*. 2020;69(3):379–388. doi: 10.33549/physiolres.934492.
17. Juno JA, Tan HX, Lee WS, et al. Humoral and circulating follicular helper T cell responses in recovered patients with COVID-19. *Nat Med*. 2020;26(9):1428–1434. doi: 10.1038/s41591-020-0995-0.

Об авторах

- **Татьяна Александровна Платонова** – к. м. н., заведующая эпидемиологическим отделом ООО «УГМК-Здоровье», врач-эпидемиолог, 620144, г. Екатеринбург, ул. Шейнкмана, д.113. +7 (982) 691-88-30, fill.1990@inbox.ru. ORCID: 0000-0001-5441-854X.
- **Алла Александровна Голубкова** – д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, ЦНИИ эпидемиологии, 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а. +7 (912) 617-39-85, allagolubkova@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-4812-2165.
- **Елена Александровна Карбовнича** – заведующая клинико-диагностической лабораторией ООО «Европейский медицинский центр «УГМК-Здоровье», 620144, г. Екатеринбург, ул. Шейнкмана, д.113. +7 (343) 344-27-67, доб.1940, +7 909-008-15-50, KarbovnichaiaEA@ugmk-clinic.ru. ORCID: 0000-0001-6236-4916.
- **Светлана Сергеевна Смирнова** – к. м. н., руководитель Урало-Сибирского научно-методического центра по профилактике инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи Екатеринбургского НИИ вирусных инфекций Государственного научного центра вирусологии и биотехнологии «Вектор», 620030, г. Екатеринбург, ул. Летняя, д.23, доцент кафедры эпидемиологии, социальной гигиены и организации госсанэпидслужбы Уральского государственного медицинского университета, 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д.3. +7 (343) 261-99-47 (доб. 106), +7 908-917-59-86, smirnova_ss69@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9749-4611.

Поступила: 15.01.2021. Принята к печати: 27.01.2021.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Tatyana A. Platonova** – Cand. Sci. (Med.), head of the epidemiological Department epidemiologist European medical center «UMMC-Health», Sheinkmana str., 113, Yekaterinburg, Russia, 620144. +7 (982) 691-88-30, fill.1990@inbox.ru. ORCID: 0000-0001-5441-854X.
- **Alla A. Golubkova** – Dr. Sci. (Med.), Professor Head of department, leading researcher of the laboratory of infections associated with the provision of medical care of Central research Institute of epidemiology, Novogireevskaya str., 3A, Moscow, 111123. +7 (912) 617-39-85, allagolubkova@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-4812-2165.
- **Elena A. Karbovnichaya** – head of the clinical and diagnostic laboratory of the limited liability Company «European medical center «UMMC-Health», Sheinkmana str., 113, Yekaterinburg, 620144. +7 (343) 344-27-67, доб.1940, +7 (909) 008-15-50, KarbovnichaiaEA@ugmk-clinic.ru. ORCID: 0000-0001-6236-4916.
- **Svetlana S. Smirnova** – Cand. Sci. (Med.), head of the Ural-Siberian Scientific and Methodological Center for the Prevention of Infections Associated with the Provision of Medical Assistance, Yekaterinburg Research Institute of Viral Infections of State Research Center of Virology and Biotechnology «Vector» (Letnyaya str. 23 Ekaterinburg 620030), associate Professor of the Department of epidemiology, social hygiene and organization of the state sanitary and epidemiological service of Ural state medical University», Repin str., 3, Yekaterinburg, 620028, +7 (343) 261-99-47 (доб. 106), +7 (908) 917-59-86, smirnova_ss69@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9749-4611

Received: 15.01.2021 Accepted: 27.01.2021.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

ИНФОРМАЦИЯ СDC

Передача SARS-CoV-2 от людей без симптомов COVID-19

Исследователи из Центра по реагированию на COVID-19 отдела по инфекционным заболеваниям Центра США по контролю и профилактике заболеваний, Атланта, Джорджия использовали аналитическую модель принятия решений с целью оценить долю бессимптомных носителей в передаче вируса SARS-CoV-2.

В рамках исследования использовались данные мета-анализа, средняя длительность инкубационного периода была установлена на уровне 5 дней, длительность периода контагиозности составила 10 дней, пик заразности – от 3 до 7 дней (± 2 дня от средней продолжительности инкубационного периода), общая доля бессимптомного SARS-CoV-2 варьировала от 0 до 70%, что позволяло оценить широкий диапазон возможных вариантов передачи вируса.

Исходные допущения для модели заключались в том, что пик заразности приходится на середину периода появления симптомов и что у 30% лиц с инфекцией никогда не появлялись симптомы, но 75% из них были так же заразны, как и те, у кого симптомы развивались. Исследователями обнаружено, что 59% всех случаев передачи вируса происходит от бессимптомных носителей: 35% – от больных в инкубационном периоде заболевания и 24% от бессимптомных носителей, у которых в течение исследования не проявились никакие признаки COVID-19.

Авторы, однако, отмечают, что достоверность математических моделей напрямую зависит от качества вносимых данных, т. о. при получении новой информации об эпидемиологии COVID-19, особенно при возможном появлении новых вариантов вируса с отличающимися клиническими и эпидемиологическими проявлениями от циркулирующего сейчас, результаты исследования будут пересмотрены.

Актуальность этой аналитической модели решения для нескольких сценариев сохраняется, так как помимо выявления и изоляции людей с симптомами COVID-19, потребуются эффективный контроль распространения риска передачи от людей с бессимптомным течением инфекции. Имеющиеся результаты показывают, что такие меры, как ношение масок, гигиена рук, социальное дистанцирование и стратегическое тестирование людей, которые не болеют, будут основой для замедления распространения COVID-19 до тех пор, пока безопасные и эффективные вакцины не будут широко использоваться.

Источник: Johansson MA, Quandelacy TM, Kada S, et al. SARS-CoV-2 Transmission From People Without COVID-19 Symptoms. *JAMA Netw Open*. 2021;4(1):e2035057 doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.35057/

Полирезистентность токсигенных клинических штаммов *Clostridium difficile* в детском онкологическом стационаре

М. Г. Швыдкая*¹, А. М. Затевалов¹, Д. Т. Джандарова², С. Д. Митрохин³, О. Е Орлова³

¹ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им Г. Н. Габричевского» Роспотребнадзора

²ГБУЗ «Диагностический клинический центр № 1», Департамента здравоохранения города Москвы

³ГБУЗ «Городская клиническая больница № 67 им. Л. А. Ворохобова» Департамента здравоохранения города Москвы

Резюме

Актуальность. В детском онкологическом стационаре при лечении пациентов используют несколько групп антибиотиков одновременно, что может провоцировать формирование полирезистентных штаммов *Clostridium difficile*, имеющих селективное преимущество для развития *Clostridium difficile* инфекции, увеличения тяжести ее течения, а также вызывания вспышки клостридиальной инфекции. **Цель.** Определить тенденцию антибиотикорезистентности токсигенных клинических штаммов *C. difficile* и динамику заболеваемости *Clostridium difficile* инфекцией в детском онкологическом стационаре. **Результаты.** Среди детей в детском онкологическом стационаре проведено исследование резистентности штаммов *Clostridium difficile*. Из 143 токсигенных штаммов устойчивы к моксифлоксацину 72,41%, клиндамицину – 63,72%, рифампицину – 35,54%, тетрациклину – 26,45%, тигециклину – 11,42%, ванкомицину – 4,4%, метронидазолу – 3,9%. При этом увеличение доли полирезистентных штаммов отмечалось на уровне 3–4 % в год. В то же время заболеваемость клостридиальной инфекцией среди детей онкологического стационара оставалась на уровне от 0,4% до 3,1% с тенденцией к снижению. Статистические расчеты показали отсутствие корреляционной связи между ростом полирезистентности к антибиотикам и заболеваемостью. **Выводы.** Выявление полирезистентных к антибиотикам токсигенных штаммов *Clostridium difficile* доказывает необходимость дальнейшего изучения и мониторинга заболеваемости клостридиальной инфекции, а также полирезистентности к антибиотикам штаммов *Clostridium difficile* в детских онкологических стационарах.

Ключевые слова: *Clostridium difficile*, клостридиальная инфекция, полирезистентные штаммы, детская онкология

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Швыдкая М. Г., Затевалов А. М., Джандарова Д. Т. и др. Полирезистентность токсигенных клинических штаммов *Clostridium difficile* в детском онкологическом стационаре. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2021;20(1): 26–31. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-1-26-31>.

Assessment of the Effect of Multidrug Resistance *Clostridium difficile* Clinical Strains on the Dynamics of *Clostridium difficile* Infection Rate at Pediatric Oncological Hospital

MG Shvydkaya**¹, AM Zatevalov¹, DT Dzhandarova², SD Mitrokhin³, OE Orlova³

¹G. N. Gabrichevsky research institute for epidemiology and microbiology, Rospotrebnadzor

²Diagnostic Clinical Center № 1, Moscow, Russia

³City Clinical Hospital № 67 named after L. A. Vorokhobova, Moscow, Russia

Abstract

Relevance. At the children's oncological hospital guidelines to treat patients with several groups of antibiotics at the same time, which ensures the formation of multi-resistant strains of *Clostridium difficile*, which have a selective advantage for the *Clostridium difficile* infection developing, and also cause epidemics and / or in associating with an increase in the severity of *Clostridium difficile* – infection. **Aims.** Multidrug resistance *Clostridium difficile* strains and *Clostridium difficile* infection rate at pediatric oncological hospital.

Results. An investigation of the *Clostridium difficile* resistance strains carried out among children at the children's oncological hospital. 143 toxigenic strains are resistant to moxifloxacin 72.41%, clindamycin 63.72%, rifampicin 35.54%, tetracycline 26.45%, tigecycline 11.42%, vancomycin 4.4%, metronidazole 3.9%. At the same time, the increase multidrug-resistant strains proportion note at the level

* Для переписки: Швыдкая Мария Геннадьевна, аспирант, ФБУН МНИИЭМ им. Г. Н. Габричевского Роспотребнадзора, Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10, +7(915) 166-30-77, e-mail: mshvydkaya@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0001-8585-1661>. ©Швыдкая М. Г. и др.

** For correspondence: Shvydkaya Maria G, postgraduate student, G. N. Gabrichevsky research institute for epidemiology and microbiology, Rospotrebnadzor, Moscow, 125212, Russia, +7(915) 166-30-77, e-mail: mshvydkaya@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0001-8585-1661>. ©Shvydkaya MG et al.

of 3–4% per year. However, the rate of *Clostridium difficile* infection among children at the oncological hospital remained at the level of 0.4% to 3.1% with a downward trend. As a result, statistical calculations showed the absence of correlation between multidrug resistance and morbidity. **Conclusions.** Detection of multidrug-resistant microorganisms among toxigenic *Clostridium difficile* strains proves the need for further study of this problem in Russia and the advisability of monitoring *Clostridium difficile* infection rate and multidrug resistance *Clostridium difficile* strains at pediatric oncological hospitals.

Keywords: *Clostridium difficile* infection, multidrug-resistant strains, pediatric oncology

No conflict of interest to declare.

For citation: Shvydkaya MG, Zatevalov AM, Dzhandarova DT, et al. Assessment of the Effect of Multidrug Resistance *Clostridium difficile* Clinical Strains on the Dynamics of *Clostridium difficile* Infection Rate at Pediatric Oncological Hospital. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2021;20(1): 26–31 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-1-26-31>.

Введение

Особое место в структуре осложнений, связанных с лекарственной терапией, которая приводит к дисбалансу нормальной микрофлоры кишечника, занимает клостридиальная инфекция (*Clostridium difficile* ассоциированный энтероколит) [1]. Проблема клостридиальной инфекции особенно остро стоит в онкологических стационарах, так как пациентам могут назначаться при иммуносупрессивной, гормональной терапии и при высокодозном радиационном облучении одновременно несколько классов антибиотиков [2]. По данным литературы, в европейских странах отмечается рост заболеваемости клостридиальной инфекцией среди пациентов, госпитализированных в многопрофильные стационары длительного пребывания [3]. Это явление связывают с появлением новых штаммов, устойчивых к цефалоспорином, фторхинолонам и метронидазолу [4]. Данные препараты наиболее часто используются в клинической практике стационаров, что способствует селекции антибиотикорезистентных штаммов *Cl. difficile*.

Для определения антибиотикорезистентности микроорганизмов наибольшее распространение в лабораториях получили методы серийных разведений и диско-диффузионный. Первый метод является наиболее точным и воспроизводимым, а диско-диффузионный – более простым [5]. Между данными, полученными методом серийных разведений и диско-диффузионным методом, есть корреляционная связь, что позволяет использовать диско-диффузионный метод для определения антибиотикочувствительности штаммов *C. difficile* [6–7].

Штаммы *C. difficile*, резистентные к нескольким классам антибиотиков, имеют селективное преимущество для развития клостридиальной инфекции [8]. Мало того, они усугубляют тяжесть течения инфекции и/или вызывают вспышки [9]. Все это делает актуальным регулярное динамическое наблюдение за распространением антибиотикостойчивых штаммов *Cl. difficile* и является важной эпидемиологической задачей.

Наибольшее значение в клинической практике имеет антибиотикорезистентность *C. difficile* к препаратам, применяемым для лечения данной инфекции (ванкомицин, метронидазол). Антибиотикорезистентность *C. difficile* к клиндамицину,

эритромицину, моксифлоксацину, рифампицину, тетрациклину, тигециклину в первую очередь имеет значение для эпидемиологического наблюдения как у пациентов с клиническими проявлениями клостридиальной инфекции, так и у бессимптомных носителей.

Цель настоящего исследования – определить тенденцию антибиотикорезистентности токсигенных клинических штаммов *C. difficile* и проследить динамику заболеваемости *Clostridium difficile* инфекцией в детском онкологическом стационаре.

Задачи исследования:

1. Изучение заболеваемости детей клостридиальной инфекцией в детском онкологическом стационаре г. Москвы.
2. Оценка показателей антибиотикочувствительности штаммов *C. difficile*, выделенных от пациентов детского онкологического центра, диско-диффузионным методом.

Материалы и методы

На базе Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева (ФНКЦ ДГОИ им Д. Рогачева) изучалась общая заболеваемость клостридиальной инфекцией с января 2012 г. по июль 2015 г. Всего методом ИФА было исследовано с профилактической и диагностической целью 2930 проб фекалий на наличие токсина A\B *C. difficile* иммуноферментным анализом (RIDASCREEN R-Biopharm, Германия). Положительный результат ИФА был у 146 пациентов, у трех из них пробы были взяты повторно, и эти пациенты были исключены из данного исследования. У оставшихся в исследовании 143 пациентов имелись клинические симптомы поражения кишечника. Все образцы сдавались с диагностической целью. Далее 143 пробы фекалий подверглись микробиологическому исследованию и было выделено 143 токсигенных штамма *C. difficile*. Штаммы *C. difficile* были изолированы из кала бактериологическим методом посева на жидкие и твердые питательные среды. Для получения чистой культуры использовали анаэробный агар с добавкой нитроцефина (Oxoid, Великобритания). Последующая идентификация чистой культуры до вида *C. difficile*

проводилась с помощью MALDI-TOF спектрометрии по протоколу компании производителя (Bruker Daltonic, Германия). Антибиотикорезистентность изолированных культур определяли диско-диффузионным методом на анаэробном агаре (Oxoid, Великобритания) к клиндамицину, метронидазолу, ванкомицину, моксифлоксацину, тетрациклину, рифампицину, цефепиму. Исследование антибиотикорезистентности проводилось в соответствии с американскими клиническими рекомендациями CLSI, с применением системы расчета BIOMIC V3 (Giles Scientific Inc, USA), и интерпретации по критериям европейского руководства комитета клинических микробиологов (EUCAST) [10–11]. Все идентифицированные штаммы были сохранены в криобанке (Oxoid, Великобритания).

Анализ данных осуществлялся с использованием лабораторно-информационной системы (SGM Analytix, Швеция) и программы QlikView Personal Edition (SGM Analytix Explorer, Швеция).

Статистическая обработка показателей проводилась методами простой описательной статистики, с оценкой разницы средних значений по критерию достоверности Стьюдента и оценки линейного тренда с помощью метода наименьших квадратов алгоритмами программы Ms. Excel 2010. Качество аппроксимации оценивали по значению квадрата коэффициента аппроксимации.

Результаты и обсуждение

На базе ФНКЦ ДГОИ им Д. Рогачева с января 2012 г. по июль 2015 г. от пациентов было взято 2930 проб фекалий, исследованных методом ИФА. В кале пациентов определяли наличие клостридиального токсина А/В. В 143 пробах (4,9%) был обнаружен токсин А/В. Из проб фекалий с положительной реакцией на клостридиальный токсин были изолированы штаммы *C. difficile* для последующего изучения антибиотикорезистентности этих культур. Известно, что в европейском протоколе

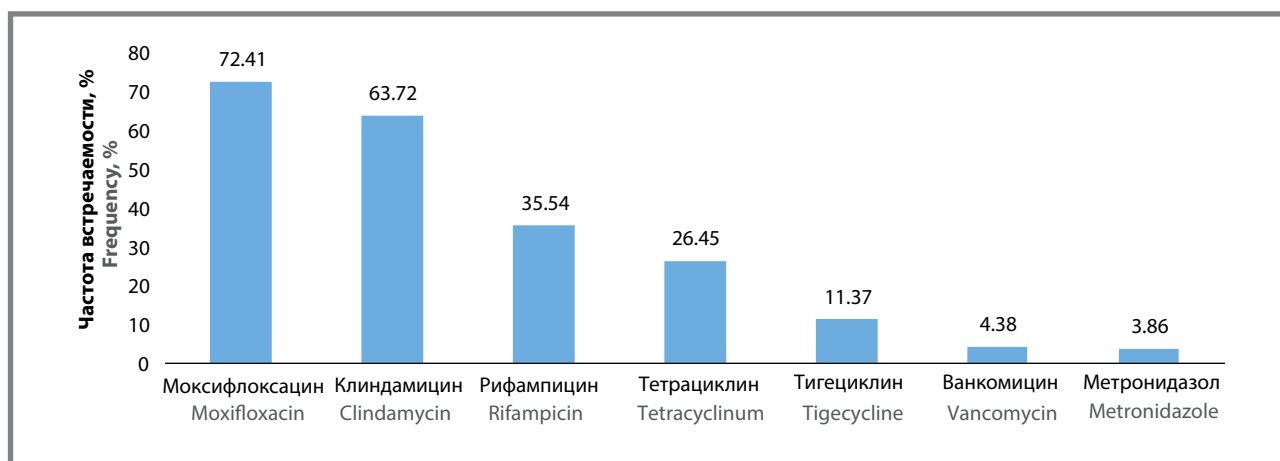
есть рекомендации по определению токсигенных штаммов *C. difficile* на основании двух параллельных исследований, что позволяет улучшить диагностический метод [12]. Перед нами стояла задача охарактеризовать антибиотикорезистентность штаммов *C. difficile*, поэтому мы ограничились только одним тестом и исследовали меньшее число проб.

Для оценки антибиотикорезистентности штаммов использовали метронидазол и ванкомицин, которые применяют для лечения клостридиальной инфекции, а также антибиотики: клиндамицин, моксифлоксацин, тетрациклин, рифампицин, цефепим. Для оценки антибиотикорезистентности штаммов использовали антибиотики 1 группы выбора: метронидазол и ванкомицин, которые используют для лечения клостридиальной инфекции, и антибиотики 2 группы выбора: клиндамицин, моксифлоксацин, тетрациклин, рифампицин, цефепим. Доля антибиотикорезистентных культур *C. difficile* в образцах фекалий с положительным тестом на клостридиальный токсин ($n = 143$) представлены на рисунке 1.

На рисунке 1 показано, что наиболее часто резистентность у штаммов *C. difficile* развивается к моксифлоксацину (72,41%), клиндамицину (63,72%). Менее половины изолированных штаммов резистентны к рифампицину (35,54%), тетрациклину (26,45%) и тигециклину (11,42%). Менее 10% изолированных штаммов *C. difficile* резистентны к ванкомицину и метронидазолу (4,4% и 3,9% соответственно).

По данным Spigaglia P с соавт. для европейского региона уровень антибиотикорезистентности *C. difficile* к рифампицину достигает 57–64%, что несколько расходится с нашими данными (35,54%) [13]. Среди возможных причин можно отметить более частое использование этого антибиотика для лечения онкобольных в европейском регионе. В России в условиях лечения в онкостационаре рифампицин редко используют в детском онкологическом

Рисунок 1. Доля *C. difficile* штаммов с устойчивостью к различным антибиотикам в кале пациентов, проходивших лечение в 2013–2015 гг. в онкологическом стационаре
Figure 1. *C. difficile* strains proportion with antibiotic resistance in the feces of pediatric oncological hospital patients treated in 2013–2015



стационаре, возможно поэтому есть расхождения с европейскими данными. В исследовании Vanawas S. S. с соавт. установлена резистентность к моксифлоксацину в США и Германии в пределах 68–72% и клиндамицину в Швеции 65% [14], что сопоставимо с нашими данными (72,41% и 63,72%).

В структуре резистентных штаммов можно выделить: частично резистентные штаммы – устойчивые к одному или двум классам антибиотиков; мультирезистентные (MDR) микроорганизмы – устойчивые к трем классам антибиотиков и более; с широкой резистентностью (XDR) – штаммы, устойчивые к 5 и более классам антибиотиков; панрезистентные (PDR) – устойчивы ко всем классам антибиотиков [15]. В результате нашего исследования получены следующие данные: резистентность к 1–2 классам антибиотиков составила 60,7%; *C. difficile* MDR – 32,8%; *C. difficile* XDR и PDR штаммы обнаружены не были. Штаммы *C. difficile*, чувствительные ко всем классам исследуемых антибиотиков, составили 6,3 %. По данным Spigaglia P., большинство клинических изолятов *C. difficile* в настоящее время характеризуются как MDR: от 30% до 100% в европейском регионе, что соотносится с нашими данными [13].

Судя по научным публикациям, во многих стационарах по всему миру отмечается тенденция роста полирезистентности штаммов *C. difficile*, что играет важную роль в патогенезе клостридиальной инфекции и влияет на тяжесть течения данного заболевания [16–17]. В исследовании, которое проводилось нами в детском онкологическом стационаре были выявлены штаммы *C. difficile*,

устойчивые к большинству антибиотиков, наиболее часто назначаемых для лечения. На рисунке 1 показано, что доля резистентных штаммов к ванкомицину составила 4,38%, к метронидазолу – 3,86%. Проблема полирезистентности штаммов *C. difficile* является важной еще и потому, что практикующие врачи ограничены в выборе антимикробного препарата, так как в России на сегодняшний день не зарегистрированы другие препараты для лечения клостридиальной инфекции в онкостационаре. Это приводит к постепенной селекции штаммов *C. difficile* с преобладанием резистентности к ванкомицину и метронидазолу. Европейские коллеги также отмечают увеличение в онкологических стационарах резистентных штаммов *C. difficile* к ванкомицину и метронидазолу [14,18],

Доля полирезистентных штаммов *C. difficile* среди всех выделяемых штаммов из кала пациентов детского онкологического стационара представлена на рисунке 2.

На рисунке 2 показано, что увеличение доли полирезистентных штаммов подтверждается высоким коэффициентом достоверности аппроксимации (R^2). Обработка данных с помощью скользящей средней показывает отсутствие сезонных колебаний. Линия тренда описывается линейным уравнением, в котором отмечается положительный коэффициент, указывающий на рост доли полирезистентных штаммов в среднем на 3–4% в год.

Рассмотрим динамику выявления полирезистентных штаммов и доли заболевших клостридиальной инфекцией в данном стационаре за исследуемый период (см. рис. 2, рис. 3).

Рисунок 2. Доля полирезистентных штаммов *C. difficile* среди всех выделяемых штаммов из кала пациентов онкологического стационара в 2013–2015 гг.

Figure 2. The multidrug-resistant *C. difficile* strains proportion among all isolated strains from the patient s feces at pediatric oncological hospital in 2013–2015

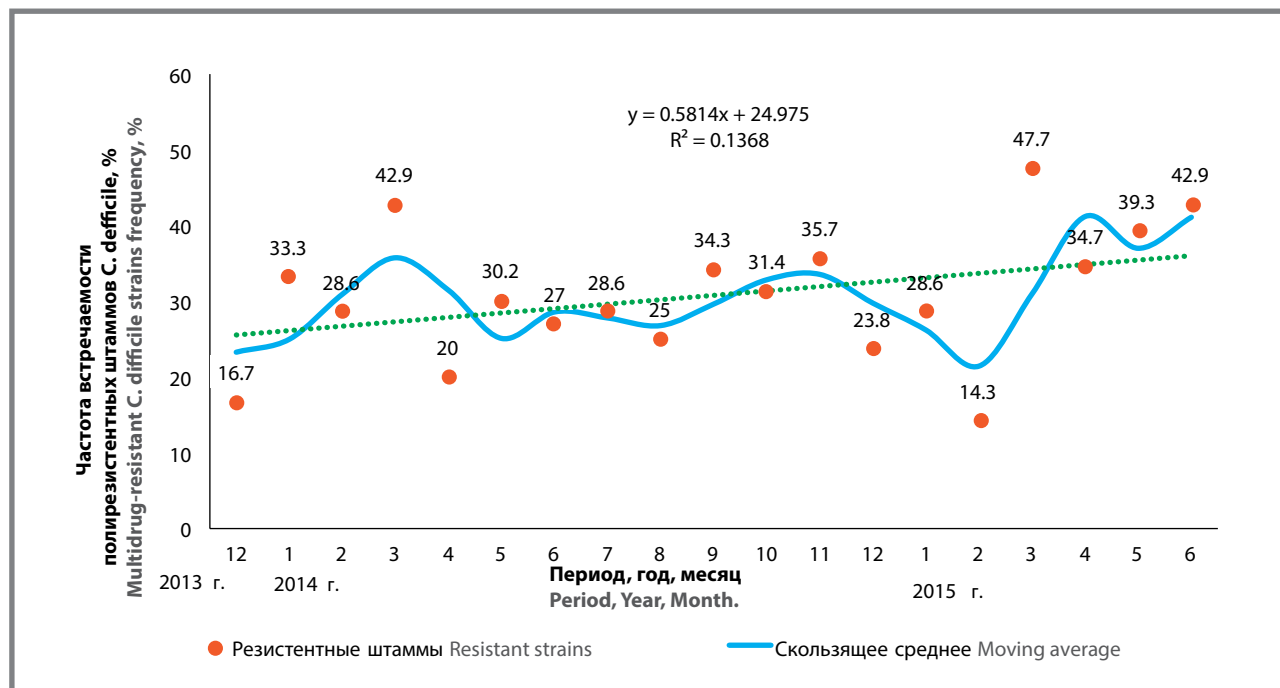
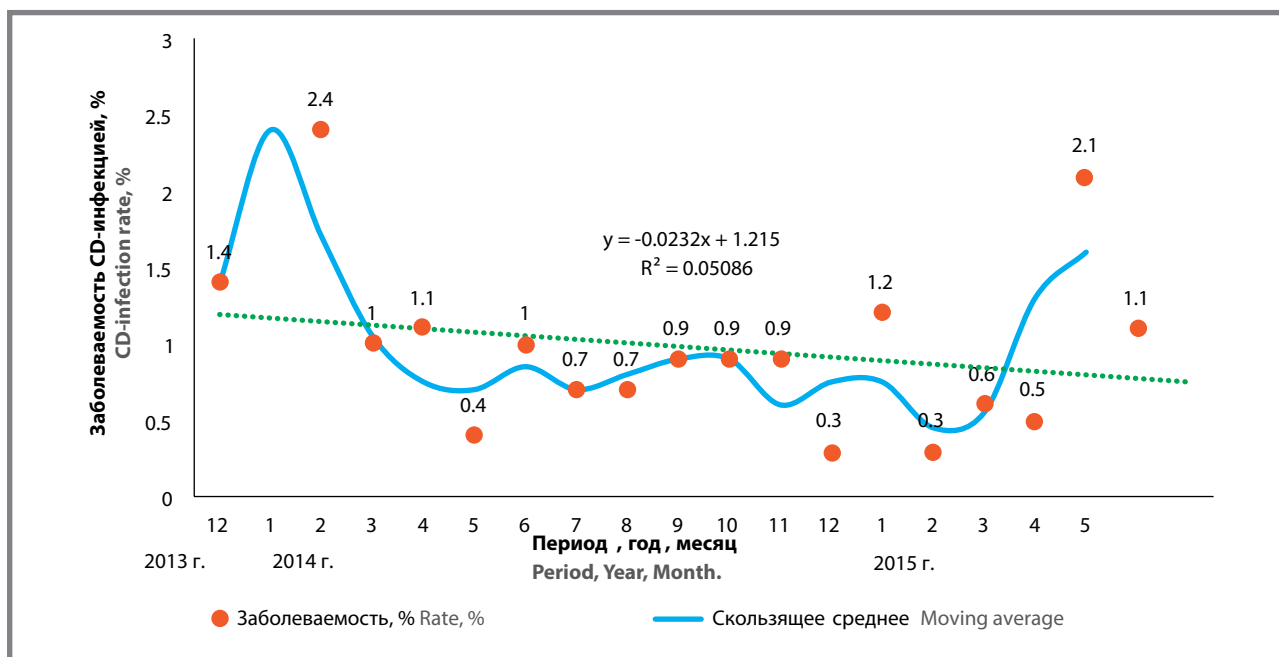


Рисунок 3. Заболеваемость клостридиальной инфекцией среди пациентов детского онкологического стационара в 2013–2015 гг.

Figure 3. *C. difficile* infection rate among pediatric oncology hospital patients in 2013–2015.



На рисунке 3 показано что доля заболевших клостридиальной инфекцией среди пациентов онкологического стационара остается на невысоком уровне – от 0,4 до 3,1% и отмечается тенденция к ее снижению. Корреляционный анализ распространенности клостридиальной инфекции и полирезистентных штаммов *C. difficile* показал отсутствие линейной (коэффициент корреляции Пирсона $r = -0,339$ ($p = 0,156$)) и нелинейной (коэффициент ранговой корреляции Спирмена $r = -0,060$ ($p = 0,78$)) корреляционной связи. Таким образом, в рассматриваемый период не обнаружено общей тенденции между распространенностью клостридиальной инфекции и выявляемостью полирезистентных штаммов *C. difficile*. Полученные данные находят подтверждение в исследованиях других ученых, которые также отмечают отсутствие корреляции между ростом полирезистентности штаммов *C. difficile* и заболеваемостью *C. difficile* энтероколитом [8].

Данные по распространенности клостридиальной инфекции в изучаемом нами онкологическом стационаре указывают на то, что рост числа случаев этой инфекции в рассмотренный период колебался от 0,4 до 3,1%, что значительно ниже, чем в других стационарах – 8,5–11,8% [20].

В то время как заболеваемость клостридиальной инфекцией изменяется незначительно, то выявляемость полирезистентных штаммов *Cl. difficile* ежегодно увеличивается.

Появление полирезистентных микроорганизмов среди токсигенных штаммов *C. difficile* доказывает необходимость дальнейшего изучения данной проблемы в России и целесообразности пересмотра протокола сбора и изучения результатов мониторинга заболеваемости клостридиальной инфекцией и полирезистентности штаммов *C. difficile* для онкологических стационаров.

Литература

1. Saavedra P. H. V., Huang L., Ghazavi F., et al. Apoptosis of intestinal epithelial cells restricts *Clostridium difficile* infection in a model of pseudomembranous colitis // *Nature Communications*. 2018. Vol. 9. P. 48–46. doi: 10.1038/s41467-018-07386-5.
2. McFarland L. V., Ozen M., Dinleyici E. C., et al. Comparison of pediatric and adult antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile* infections. // *World Journal of Gastroenterology*. 2016. Vol. 22, № 11. P. 3078–3104. doi: 10.3748/wjg.v22.i11.3078.
3. Vindigni S. M., Surawicz C. M. C. *C. difficile* Infection: Changing Epidemiology and Management Paradigms. // *Clinical and Translational Gastroenterology*. 2015. Vol. 6, № 7. P. e99. doi: 10.1038/ctg.2015.24.
4. Lynch T., Chong P., Zhang J., et al. Characterization of a Stable, Metronidazole-Resistant *Clostridium Difficile* Clinical Isolate. // *PLoS One*. 2013. Vol. 8, № 1. P. e53757. doi: 10.1371/journal.pone.0053757.
5. Гончар Н. В., Лазарева И. В., Рычкова С. В. и др. Заболеваемость детей сальмонеллезом и уровень резистентности клинических штаммов сальмонелл к антибактериальным препаратам в Санкт-Петербурге. // *Журнал инфектологии*. 2015, Т. 7, № 1. С. 80–86.
6. Erikstrup L. T., Danielsen T. K., Hall V., et al. Antimicrobial susceptibility testing of *Clostridium difficile* using EUCAST epidemiological cut-off values and disk diffusion correlates // *Clin Microbiol Infect*. 2012. Vol. 18, № 8. P. E266–272. doi:10.1111/j.1469-0691.2012.03907.x
7. Fraga EG, Nicodemo AC, Sampaio JLM, et al. Antimicrobial susceptibility of Brazilian *Clostridium difficile* strains determined by agar dilution and disk diffusion. // *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2016. Vol. 20, №5. P. 476–81. doi: 10.1016/j.bjid.2016.07.004
8. Rupnik M., Wilcox M. H., Gerding D. N. *Clostridium difficile* infection: new developments in epidemiology and pathogenesis. // *Nature Reviews Microbiology*. 2009. Vol. 7, № 7. P. 526–36. doi: 10.1038/nrmicro2164.
9. Isidro J., Mendes A. L., Serrano M., et al. Overview of *Clostridium difficile* Infection: Life Cycle, Epidemiology, Antimicrobial Resistance and Treatment. *Clostridium Difficile – A Comprehensive Overview*. // *Immunology and Microbiology*. Доступно на: <https://www.intechopen.com/books/clostridium-difficile-a-comprehensive-overview/overview-of-clostridium-difficile-infection-life-cycle-epidemiology-antimicrobial-resistance-and-tre> Ссылка активна на 26 августа 2020.
10. Methods for Antimicrobial Susceptibility Testing of Anaerobic Bacteria; Eighth Edition. CLSI document M11-A8. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standard Institute. 2012. Доступно на: https://clsi.org/media/1468/m11a8_sample.pdf. Ссылка активна на 26 августа 2020.

11. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 10.0. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. 2020. Доступно на: https://www.eucast.org/clinical_breakpoints/. Ссылка активна на 26 августа 2020.
12. Gateau C., Couturier J., Coia J., et al. How to: diagnose infection caused by *Clostridium difficile* // *Clinical Microbiology and Infection*. 2018. Vol. 24, № 5. P. 463–468. doi: 10.1016/j.cmi.2017.12.005.
13. Spigaglia P. Recent advances in the understanding of antibiotic resistance in *Clostridium difficile* infection // *Therapeutic advances in infection disease*. 2016. Vol. 3, №1. P. 23–42. doi: 10.1177/2049936115622891.
14. Banawas S. S. *Clostridium difficile* Infections: A Global Overview of Drug Sensitivity and Resistance Mechanisms // *BioMed Research International*. 2018. Vol. 2018. P. 1–9. doi: 10.1155/2018/8414257.
15. Magiorakos A-P, Srinivasan A, Carey RB, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. // *Clin Microbiol Infect*. 2012. Vol. 18, P. 268–281.
16. Cohen S.H., Gerding D.N., Johnson S., et al. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA). // *Infection Control Hospital Epidemiology*. 2010. Vol. 31, №5. P. 431–455. doi: <https://doi.org/10.1086/651706>.
17. Freeman, J., Vernon, J., Pilling, S., et al. Five-year Pan-European, longitudinal surveillance of *Clostridium difficile* ribotype prevalence and antimicrobial resistance: the extended CloSER study // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020. Vol. 39, P. 169–177. <https://doi.org/10.1007/s10096-019-03708-7>.
18. Tkhawkho L., Nitzan O., Pastukh N., et al. Antimicrobial susceptibility of *Clostridium difficile* isolates in Israel // *Journal of Global Antimicrobial Resistance*. 2017. Vol. 10. P. 161–164. doi:10.1016/j.jgar.2017.04.005.
19. Goudarzi M., Goudarzi H., Alebouyeh M., et al. Antimicrobial Susceptibility of *Clostridium Difficile* Clinical Isolates in Iran // *Iranian Red Crescent Medical Journal*. 2013. Vol. 15, № 8. P. 704–711 doi: 10.5812/ircmj.5189.
20. Salamonowicz, M., Ociepa, T., Frączkiewicz, J., et al. Incidence, course, and outcome of *Clostridium difficile* infection in children with hematological malignancies or undergoing hematopoietic stem cell transplantation. // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018. Vol. 37, P. 1805–1812. <https://doi.org/10.1007/s10096-018-3316-5>.

References

1. Saavedra PHV, Huang L, Ghazavi F, et al. Apoptosis of intestinal epithelial cells restricts *Clostridium difficile* infection in a model of pseudomembranous colitis. *Nature Communications*. 2018;9:48–46. doi: 10.1038/s41467-018-07386-5.
2. McFarland L V, Ozen M, Dinleyici EC, et al. Comparison of pediatric and adult antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile* infections. *World Journal of Gastroenterology*. 2016;22(11):3078–3104. doi: 10.3748/wjg.v22.i11.3078.
3. Vindigni SM, Surawicz CM. *C. difficile* Infection: Changing Epidemiology and Management Paradigms. *Clinical and Translational Gastroenterology*. 2015;6(7):e99. doi: 10.1038/ctg.2015.24.
4. Lynch T, Chong P, Zhang J, et al. Characterization of a Stable, Metronidazole-Resistant *Clostridium Difficile* Clinical Isolate. *PLoS One*. 2013;8(1):e53757. doi: 10.1371/journal.pone.0053757.
5. Gonchar NV, Lazareva IV, Rychkova SV, et al. Zabelevayemost' detey sal'monellezom i uroven' rezistentnosti klinicheskikh shtammov sal'monell k antibakterial'nym preparatam v Sankt-Peterburge. *Zhurnal infektologii*. 2015;7(1):80–86. (In Russ).
6. Erikstrup LT, Danielsen TK, Hall V, et al. Antimicrobial susceptibility testing of *Clostridium difficile* using EUCAST epidemiological cut-off values and disk diffusion correlates. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18(8):E266–E272. doi:10.1111/j.1469-0691.2012.03907x.
7. Fraga EG, Nicodemo AC, Sampaio JLM, et al. Antimicrobial susceptibility of Brazilian *Clostridium difficile* strains determined by agar dilution and disk diffusion // *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2016. Vol. 20, №5. P. 476–81. doi: 10.1016/j.bjid.2016.07.004.
8. Rupnik M., Wilcox M.H., Gerding D.N. *Clostridium difficile* infection: new developments in epidemiology and pathogenesis. // *Nature Reviews Microbiology*. 2009. Vol. 7, №7. P. 526–36. doi: 10.1038/nrmicro2164.
9. Isidro J, Mendes AL, Serrano M., et al. Overview of *Clostridium difficile* Infection: Life Cycle, Epidemiology, Antimicrobial Resistance and Treatment. *Clostridium Difficile - A Comprehensive Overview. Immunology and Microbiology*. 2017. Available at: <https://www.intechopen.com/books/clostridium-difficile-a-comprehensive-overview/overview-of-clostridium-difficile-infection-life-cycle-epidemiology-antimicrobial-resistance-and-tre> Accessed: 26 Aug 2020.
10. Methods for Antimicrobial Susceptibility Testing of Anaerobic Bacteria; Eighth Edition. CLSI document M11-A8. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standard Institute. 2012. Available at: https://clsi.org/media/1468/m11a8_sample.pdf Accessed: 26 Aug 2020.
11. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 10.0. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. 2020. Available at: https://www.eucast.org/clinical_breakpoints/ Accessed: 26 Aug 2020.
12. Gateau C., Couturier J., Coia J., et al. How to: diagnose infection caused by *Clostridium difficile* // *Clinical Microbiology and Infection*. 2018. Vol. 24, №5. P. 463–468. doi: 10.1016/j.cmi.2017.12.005.
13. Spigaglia P. Recent advances in the understanding of antibiotic resistance in *Clostridium difficile* infection // *Therapeutic advances in infection disease*. 2016. Vol. 3, №1. P. 23–42. doi: 10.1177/2049936115622891.
14. Banawas S. S. *Clostridium difficile* Infections: A Global Overview of Drug Sensitivity and Resistance Mechanisms // *BioMed Research International*. 2018. Vol. 2018. P. 1–9. doi: 10.1155/2018/8414257.
15. Magiorakos A.-P., Srinivasan A., Carey R. B., et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. // *Clin Microbiol Infect*. 2012; Vol. 18, P. 268–281
16. Cohen S.H., Gerding D.N., Johnson S., et al. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA). // *Infection Control Hospital Epidemiology*. 2010. Vol. 31, №5. P. 431–455. doi: <https://doi.org/10.1086/651706>.
17. Freeman, J., Vernon, J., Pilling, S., et al. Five-year Pan-European, longitudinal surveillance of *Clostridium difficile* ribotype prevalence and antimicrobial resistance: the extended CloSER study // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020. Vol. 39, P. 169–177. <https://doi.org/10.1007/s10096-019-03708-7>.
18. Tkhawkho L., Nitzan O., Pastukh N., et al. Antimicrobial susceptibility of *Clostridium difficile* isolates in Israel // *Journal of Global Antimicrobial Resistance*. 2017. Vol. 10. P. 161–164. doi: 10.1016/j.jgar.2017.04.005.
19. Goudarzi M., Goudarzi H., Alebouyeh M., et al. Antimicrobial Susceptibility of *Clostridium Difficile* Clinical Isolates in Iran. // *Iranian Red Crescent Medical Journal*. 2013. Vol. 15, №8. P.704–711 doi: 10.5812/ircmj.5189.
20. Salamonowicz, M., Ociepa, T., Frączkiewicz, J., et al. Incidence, course, and outcome of *Clostridium difficile* infection in children with hematological malignancies or undergoing hematopoietic stem cell transplantation. // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018. Vol. 37, P. 1805–1812. <https://doi.org/10.1007/s10096-018-3316-5>.

Об авторах

- **Мария Геннадьевна Швыдка** – аспирант Московского НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г. Н. Габричевского, 125212, Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10. +7(915) 166-30-77, mshvidkaya@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0001-8585-1661>.
- **Александр Михайлович Затева** – главный научный сотрудник лаборатории диагностики и профилактики инфекционных заболеваний Московского НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г. Н. Габричевского, 125212, Москва, ул. Адмирала Макарова, д.10. +7 (495) 452-08-96, zatevalov@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-1460-4362>.
- **Джамиля Темирлановна Джандарова** – заведующая микробиологической лабораторией Диагностического клинического центра № 1 ДЗМ. +7(499) 372-11-77, djamad@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0003-4140-4784>.
- **Сергей Дмитриевич Митрохин** – руководитель Центра клинических исследований Городской клинической больницы № 67 им. Л. А. Ворохобова. +7(495) 530-32-03, s_mitrokhin@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0001-5127-1060>.
- **Ольга Евгеньевна Орлова** – заведующая микробиологической лабораторией Городской клинической больницы № 67 им. Л. А. Ворохобова. +7 (495) 530-31-86, o.orlova@67gkb.ru. <https://orcid.org/0000-0001-7210-1116>.

Поступила: 20.09.2020. Принята к печати: 20.01.2021.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Maria G. Shvydkaya** – postgraduate student of G. N. Gabrichevsky research institute of epidemiology and microbiology. +7(915) 166-30-77, mshvidkaya@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0001-8585-1661>.
- **Alexander M. Zatevalov** – Chief Researcher of Laboratory of Diagnosis and Prevention of Infectious Diseases of G. N. Gabrichevsky research institute of epidemiology and microbiology. +7(495) 452-08-96, zatevalov@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-1460-4362>.
- **Dzhamilya T. Dzhandarova** – Head of the Microbiological Laboratory of Diagnostic Clinical Center № 1. +7(499) 372-11-77, djamad@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0003-4140-4784>.
- **Sergey D. Mitrokhin** – Head of Clinical Research Center of City Clinical Hospital № 67 named after L. A. Vorokhobova. +7(495) 530-32-03, s_mitrokhin@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0001-5127-1060>.
- **Olga E. Orlova** – Head of the Microbiological Laboratory of City Clinical Hospital № 67 named after L. A. Vorokhobova. +7(495) 530-31-86, o.orlova@67gkb.ru. <https://orcid.org/0000-0001-7210-1116>.

Received: 20.09.2020. Accepted: 20.01.2021.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

Безопасность и иммунологическая эффективность отечественной комбинированной тривакцины для профилактики кори, краснухи и эпидемического паротита Вактривир® при иммунизации детей 12 месяцев и 6 лет (результаты простого слепого мультицентрового сравнительного рандомизированного клинического исследования)

И. В. Фельдблюм*¹, В. В. Романенко², К. А. Субботина¹, М. Г. Меньшикова¹,
И. А. Окунева¹, А. Ю. Мусихина³, Т. Э. Снитковская⁴, Н. И. Маркович⁵,
А. Е. Ершов⁶, Д. М. Трофимов⁶

¹ ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, г. Пермь

² Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург

³ ГУЗ ПК ГДКП № 5, г. Пермь

⁴ ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Свердловской области», г. Екатеринбург

⁵ ООО «Пермский центр иммунопрофилактики», г. Пермь

⁶ НПО «Микроген», Москва

Резюме

Актуальность. Корь, эпидемический паротит и краснуха, несмотря на многолетнюю вакцинопрофилактику, сохраняют свою эпидемиологическую и социальную значимость и в настоящее время. **Цель.** Изучить безопасность и иммуногенность вакцины для профилактики кори, краснухи и паротита Вактривир® при иммунизации детей. **Материалы и методы.** Безопасность и иммуногенность вакцины изучена в простом мультицентровом слепом сравнительном рандомизированном клиническом исследовании с участием детей в возрасте 12 мес. и 6 лет. **Результаты.** Вакцина Вактривир® характеризуется низкой реактогенностью, высоким профилем безопасности, иммуногенности и сопоставима по этим характеристикам с зарубежной вакциной Приорикс®, которая используется в Российской Федерации для специфической профилактики кори, краснухи и паротита с 2018 г.

Ключевые слова: корь, краснуха, паротит, дети, реактогенность, безопасность, иммуногенность

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Фельдблюм И. В., Романенко В. В., Субботина К. А. и др. Безопасность и иммунологическая эффективность отечественной комбинированной тривакцины для профилактики кори, краснухи и эпидемического паротита Вактривир® при иммунизации детей 12 месяцев и 6 лет (результаты простого слепого мультицентрового сравнительного рандомизированного клинического исследования). *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2021;20(1): 32–43. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-1-32-43>.

Safety and Immunological Effectiveness of the Domestic Combined Trivaccine for the Prevention of Measles, Rubella and Mumps Vaktrivir® in Children 12 Months and 6 Years of Age (Results of a Simple Blind Multicenter Comparative Randomized Clinical Trial)

IV Feldblium**¹, VV Romanenko², KA Subbotina¹, MG Menshikova¹, IA Okuneva¹, AY Musikhina³, TE Snitkovskaya⁴, NI Marcovich⁵, AE Ershov⁶, DM Trofimov⁶

* Для переписки: Фельдблюм Ирина Викторовна, д. м. н., профессор, заведующая кафедрой эпидемиологии и гигиены ФГБОУ ВО ПГМУ им. ак. Е. А. Вагнера, Пермь, 614068, ул. Дзержинского, 1 «Б». +7(912) 885-32-36, irinablium@mail.ru. ORCID 0000-0003-4398-5703. ©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, 1 «B» Dzerzhinsky street, Perm, 614068, Russia. +7 (912) 885-32-36, irinablium@mail.ru. ORCID 0000-0003-4398-5703. ©Feldblium IV et al.

¹ Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Perm

² Ural State Medical University, Yekaterinburg

³ City Children's polyclinic № 5, Perm

⁴ CENTER for hygiene and epidemiology in the Sverdlovsk region

⁵ Perm center for immunoprophylaxis, Perm

⁶ «Microgen», Moscow

Abstract

Relevanc. Measles, mumps and rubella, despite many years of vaccination, retain their epidemiological and social significance at the present time. **The aim** of the work is to study the safety and immunogenicity. Of the vaccine for the prevention of measles, rubella and mumps Vactrивir® in children's immunization. **Materials and methods.** The safety and immunogenicity of the vaccine was studied in a simple multicenter blind comparative randomized clinical trial involving children aged 12 months and 6 years. **Results.** The Vactrивir® vaccine is characterized by low reactogenicity, a high safety and immunogenicity profile and is comparable in terms of indicators to the foreign Priorix® vaccine, which has been used in the Russian Federation for specific prevention of measles, rubella and mumps since 2018.

Keywords: measles; rubella; mumps; children; reactogenicity, safety; immunogenicity

No conflict of interest to declare.

For citation: Feldblum IV, Romanenko VV, Subbotina KA, et al. Safety and immunological effectiveness of the domestic combined trivaccine for the prevention of measles, rubella and mumps Vакtrивir® in children 12 months and 6 years of age (results of a simple blind multicenter comparative randomized clinical trial). *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2021;20(1): 32–43 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-1-32-43>.

Введение

Корь, эпидемический паротит и краснуха – острые вирусные заболевания («Трио»), относящиеся к группе инфекций дыхательных путей с аэрозольным механизмом заражения. Единственным эффективным методом профилактики этих инфекций во всем мире признана вакцинация. Однако, несмотря на многолетнюю вакцинопрофилактику этих инфекций, они сохраняют свою эпидемиологическую и социальную значимость и в настоящее время.

Государства-члены Европейского региона ВОЗ, в том числе Российская Федерация, в рамках «Регионального стратегического плана элиминации кори и краснухи и предупреждения синдрома врожденной краснухи (СВК) к 2010 году» достигли к установленному сроку значительного прогресса в его реализации (заболеваемость в РФ достигла 0,2–0,7 на 1 млн населения). Это позволило Российской Федерации приступить к сертификации страны в качестве свободной от кори. Однако высокая контагиозность инфекции (95%) и недостаточный уровень популяционного иммунитета не позволили достичь элиминации в Европейском регионе ВОЗ.

С января по декабрь 2018 г. в 47 из 53 стран ЕС корью заразились 82 596 человек, 61% из них были госпитализированы. По оценкам ВОЗ, в 2018 г. от кори умерли 72 жителя Европейского региона – как дети, так и взрослые. В 2019 г. крупные вспышки кори произошли во многих странах Европы. С 1 января по 5 ноября 2019 г. более 79 000 случаев заболевания были зарегистрированы в Европейском регионе (Украина – 6 802, случаев, Казахстан – 10 126, Грузия – 3 904, Турция – 2 666, Кыргызстан – 2 228 случаев).

В глобальном масштабе заболеваемость корью в первые три месяца 2019 г. по сравнению с аналогичным периодом 2018 г. увеличилась почти на 300% [1–4].

На фоне существенного роста заболеваемости корью в разных странах мира показатель заболеваемости корью в Российской Федерации удерживается на низких значениях (в 2019 г. – 3,06 на 100 тыс. населения, в 2020 г. – 0,83 на 100 тыс. населения) и имеет тенденцию к снижению. Благодаря высокому (в большинстве субъектов Российской Федерации) уровню популяционного иммунитета населения к кори и своевременно проводимым противоэпидемическим и профилактическим мероприятиям в очагах инфекции более 80% очагов коревой инфекции не имеют дальнейшего распространения [5,6]. Согласно данным федерального статистического наблюдения, на протяжении многих лет и по настоящее время охват детей и взрослых в возрасте 18–35 лет вакцинацией против кори составляет в РФ не менее 97–98%, что соответствует целевым показателям, установленным Всемирной организацией здравоохранения [7].

Благодаря успехам вакцинопрофилактики Российская Федерация смогла разработать Национальную программу элиминации кори и войти в программу европейского регионального бюро ВОЗ по глобальной элиминации этой инфекции.

Следует заметить, что на фоне массовой иммунизации у непривитых лиц корь протекает достаточно тяжело. После перенесенной инфекции частота возникновения пневмонии составляет 1:25, энцефалита – 1:1000, тромбоцитопении – 1:3000. «Бомбой замедленного действия» называют такое тяжелое осложнение коревой инфекции, как подострый склерозирующий панэнцефалит.

Original Articles

Он у переболевших возникает в возрастном диапазоне от 3 до 35 лет, в частности у детей до года с частотой 1:1387, у детей старше года – 1:600 [8]. Нередко развиваются отиты, слепота, тяжелая диарея с дегидратацией. Ежегодно в мире умирают от кори около 1 млн человек, из них более 45% – дети до 5 лет [2].

Эпидемическим паротитом в России ежегодно болеют 0,3–0,5 млн человек – преимущественно дети в возрасте от 3 до 15 лет, реже – люди молодого возраста (16–30 лет). С 2016 г. в РФ наблюдается рост заболеваемости эпидемическим паротитом, увеличивается доля взрослых (более 50%). В 2017 г. зарегистрировано 12 вспышек в 8 субъектах страны с количеством пострадавших 117 человек. В 2018 г. заболеваемость снизилась, в 2019 г. показатель заболеваемости составил 0,70 на 100 тыс. населения, в 2020 г. – 0,3, при среднемноголетнем уровне – 0,51 [5].

После перенесенного эпидемического паротита нередко формируется орхит с последующим бесплодием у 25% мальчиков и у 50% мужчин старше 25 лет [8]. Реже могут развиваться менингит, панкреатит, глухота [9].

Краснуха характеризуется мелкопятнистой сыпью, увеличением периферических лимфатических узлов, особенно затылочных, умеренной интоксикацией и поражением плода у беременных женщин. По данным ВОЗ, ежегодно в мире 300 000 детей, перенесших краснуху, в результате имеют различные осложнения: артрит, энцефалит, менингоэнцефалит, пневмонию, отит, нефрит, тромбоцитопеническую пурпуру, СВК. Краснуха у беременных в первом триместре нередко приводит к спонтанным абортam (10 – 40%), мертворождению (20%), а в 90% случаев у новорожденных формируется синдром врожденной краснухи, который может сопровождаться развитием слепоты, глухоты и порока сердца. В структуре врожденной патологии новорожденных 15% уродств связано с инфицированием плода вирусом краснухи [10–12].

Редкими осложнениями является энцефалит и тромбоцитопения. Среди болеющих краснухой около 90% составляют дети, преимущественно в возрасте от 3 до 7 лет. Дети до 1 года болеют очень редко в связи с присутствием у них антител, полученных от матери через плаценту.

Около 6% женщин и новорожденных детей серонегативны и могут заболеть краснухой. Это диктует необходимость проведения обязательной вакцинации против краснухи не только детей, но и женщин детородного возраста [7].

Реализация с 2006 г. программ дополнительной иммунизации населения против кори и краснухи позволила к началу 2020 г. добиться снижения заболеваемости краснухой более чем в 3000 раз (с 100 (2005 г.) до 0,03 на 100 тыс. населения (2019 г.). Тенденция снижения заболеваемости сохраняется и в 2020 г. ВОЗ включила краснуху

в число инфекций, борьба с которыми определяется целями программы «Здоровье для всех в XXI веке» [2].

Опыт борьбы с инфекционными заболеваниями доказал, что для достижения успеха решающее значение имеет эффективная стратегия и тактика вакцинопрофилактики. ВОЗ рекомендует объединять стратегии по управлению эпидемическим паротитом с существующими приоритетными целями по контролю или ликвидации кори и краснухи. В соответствии со «Стратегией развития вакцинопрофилактики инфекционных болезней в РФ до 2035 года», утвержденной распоряжением Правительства Российской Федерации от 18 сентября 2020 г. № 2390-р (далее – Стратегия) поставлена задача снизить заболеваемость корью к 2035 году до показателя 0,1 на 1 000 000 населения, а краснухой – менее единицы.

Для реализации программ иммунизации против кори, краснухи и эпидемического паротита в РФ разработаны и широко используются в рамках Национального календаря профилактических прививок отечественные моновакцины: коревая культуральная живая сухая (производится в России методом культивирования аттенуированного штамма вируса кори Ленинград-16 (Л-16) на первичной культуре клеток эмбрионов японских перепелов), вакцина против краснухи живая (готовится методом культивирования аттенуированного штамма вируса краснухи RA 27/3 на диплоидных клетках человека MRC-5), паротитная культуральная живая сухая вакцина (готовится методом культивирования аттенуированного штамма вируса паротита Ленинград-3 (Л-3) на первичной культуре клеток эмбрионов японских перепелов). С 2001 г. в России применяется паротитно-коревая дивакцина, производимая по технологии, аналогичной технологии изготовления моновакцин.

Зарегистрированы также три тривакцины (корь, паротит, краснуха): М-М-РП (Мерк Шарп Доум, Нидерланды), Приорикс® (ГлаксоСмитКляйн, Бельгия) и тривакцина производства Института сывороток Индии. Вакцины выпускаются в лиофилизированном виде. Сероконверсия после одной инъекции вакцины составляет не менее 95%. Антитела сохраняются до 2 лет [13–16].

Учитывая высокую актуальность проблемы защиты населения от кори, эпидемического паротита и краснухи, а также отсутствие в практике здравоохранения России отечественной трехкомпонентной вакцины, Московское подразделение по производству бактериальных препаратов АО «НПО «Микроген» разработало комбинированную тривакцину для профилактики кори, краснухи и паротита.

Создание отечественных комбинированных вакцин является одним из приоритетных направлений деятельности, обозначенных в Стратегии [8]. Комбинированные вакцины позволяют снизить инъекционную нагрузку, количество посещений

врача и повысить охват населения прививками в целом.

Цель исследования – изучение реактогенности, безопасности и иммуногенности вакцины для профилактики кори, краснухи и паротита Вактивир® производства АО «НПО «Микроген».

Материалы и методы

Изучение безопасности и иммуногенности вакцины для профилактики кори, краснухи и паротита производства АО «НПО «Микроген» было проведено в 2 этапа в условиях простого мультицентрового (г. Пермь, г. Екатеринбург) слепого сравнительного рандомизированного клинического исследования. На первом этапе были проведены исследования с участием здоровых детей в возрасте 6 лет, на втором – с участием детей в возрасте 12 месяцев.

Клиническое исследование с участием детей проводилось в соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации (2013 г.), а также нормативными документами, регламентирующими проведение клинических исследований в России.

Критерии включения в исследование:

- здоровые дети в возрасте 6 лет (I этап), ранее привитые вакцинами против кори, краснухи и паротита и 12 месяцев (II этап), ранее не привитые вакцинами против кори, краснухи и паротита;
- наличие подписанного и датированного информированного согласия родителей (одного из родителей) добровольца на участие в клиническом исследовании;
- родители (один из родителей) добровольца, способные выполнять требования протокола (т.е. заполнять Дневник самонаблюдения, делать контрольные визиты).

Для включения в исследование родитель ребенка должен был добровольно и собственноручно подписать информированное согласие и выполнять требования протокола.

Критерии невключения:

- аллергические реакции на перепелиные и/или куриные яйца, на любую предшествовавшую вакцинацию, аллергическая реакция и/или гиперчувствительность на аминокликозиды, неомицин;
- гиперчувствительность к любому из компонентов вакцины;
- получавшие препараты иммуноглобулина или переливание крови в течение последних шести месяцев до начала исследования;
- длительное применение (более 14 дней) иммунодепрессантов, гормональных препаратов или иммуномодулирующих препаратов в течение шести месяцев, предшествующих исследованию;
- непродолжительное (в течение 2 недель) лечение небольшими дозами стероидов (1–1,5 мг/кг сутки),

а также местное применение препаратов, содержащих стероиды, в течение 2 недель до включения в исследование;

- стоящие на учете в туберкулезном и/или наркологическом и/или психоневрологическом диспансере;
- наличие в анамнезе лейкоза, онкологических заболеваний, сифилиса;
- наличие в анамнезе положительной реакции на ВИЧ-инфекцию, гепатита В и С;
- любое подтвержденное или предполагаемое иммуносупрессивное или иммунодефицитное состояние;
- наличие дыхательной, сердечно-сосудистой недостаточности, нарушений функции печени или почек, установленных при физикальном обследовании или лабораторными тестами (результаты скрининга);
- выраженные врожденные дефекты или серьезные хронические заболевания, включая любые клинически значимые хронические заболевания легких, почек, сердечно-сосудистой и нервной систем, психиатрических заболеваний или метаболических нарушений, подтвержденных данными анамнеза или объективным обследованием;
- наличие на момент включения в исследование или прошло менее чем 4 недели до включения в исследование острых инфекционных и/или неинфекционных заболеваний;
- обострение хронических заболеваний на момент включения в исследование или если на момент скрининга прошло менее чем 4 недели после выздоровления;
- участие в каком-либо другом клиническом исследовании в течение последних 3 месяцев;
- вакцинация любой живой вакциной менее чем за 4 недели или инактивированной вакциной менее чем за 2 недели до включения в исследование;
- любая планируемая профилактическая вакцинация менее чем через 3 месяца после включения в исследование;
- другие сопутствующие заболевания или патологические состояния, не перечисленные выше, но которые являются препятствием для участия в клиническом исследовании.

На этапе скрининга все родители добровольцев подписали «Информационный листок пациента с формой информированного согласия» (I и 2 этап) с обязательством придерживаться всех необходимых правил данного клинического исследования. Всем родителям добровольцев в ходе разъяснительной беседы и в письменной форме была предоставлена исчерпывающая и достоверная информация, касающаяся всех аспектов проводимого исследования. У родителей добровольцев было достаточно времени на размышление относительно участия их детей. Родителям была предоставлена возможность задать дополнительные вопросы.

Original Articles

Родители добровольцев были поставлены в известность о добровольном характере участия в исследовании, а также о том, что они имеют право отказаться от участия в исследовании в любой момент и что отказ не повлияет на качество предоставляемой медицинской помощи.

Включение в исследование проводилось по результатам скринингового обследования.

Всего в процедуре скрининга на первом этапе приняли участие 100 добровольцев. Все 100 добровольцев, включенных в исследование, были рандомизированы методом конвертов на 2 группы:

Группа 1 – 50 добровольцев, которые были привиты вакциной Вактривир®.

Группа 2 – 50 добровольцев (группа сравнения), которые были привиты вакциной Приорикс®.

В исследовании на первом этапе приняли участие добровольцы в возрасте от 6 лет 5 месяцев 28 дней до 6 лет 10 месяцев 8 дней.

На втором этапе в процедуре скрининга приняли участие 102 добровольца, двое из которых выбыли во время визита 1 вследствие появления критериев исключения по результатам лабораторных исследований. Включенные в исследование 100 добровольцев были рандомизированы методом конвертов на 2 группы:

Группа 1(3) – 50 добровольцев, которые были привиты вакциной Вактривир®.

Группа 2(4) – 50 добровольцев, которые были привиты вакциной Приорикс®.

В исследовании приняли участие добровольцы в возрасте от 12 месяцев до 12 месяцев 27 дней.

Статистическое сравнение демографических показателей с помощью критерия Стьюдента не выявило значимых отличий между группами по демографическим характеристикам, что говорит об однородности популяций добровольцев. По половому признаку сравниваемые группы также были сопоставимы ($p > 0,05$).

Описание исследуемых препаратов

Вакцина Вактривир® для профилактики кори, краснухи и паротита. В одной прививочной дозе препарата содержатся: вирус кори – не менее 1 000 (3,0 lg) тканевых цитопатогенных доз (ТЦД₅₀); вирус краснухи – не менее 1000 (3,0 lg) ТЦД₅₀; вирус паротита – не менее 20 000 (4,3 lg) ТЦД₅₀. Кроме того, в вакцине присутствуют вспомогательные вещества: водный раствор ЛС-18* – 0,12 мл; желатина раствор 10% – 0,03 мл; гентамицин – не более 10 мкг.

Способ применения препарата и дозировка

Непосредственно перед использованием вакцину разводили растворителем (вода для инъекций) из расчета 0,5 мл на одну прививочную дозу вакцины. Исследуемый препарат вводился добровольцам подкожно в область плеча однократно в дозе 0,5 мл.

Вакцина Приорикс® – вакцина против кори, паротита и краснухи живая культуральная

Состав лиофилизированной комбинированной вакцины Приорикс®: аттенуированные вакцинные штаммы вируса кори (Schwarz), эпидемического паротита (RIT 4385, производный JerylLynn) и краснухи (WistarRA 27/3), культивируемых отдельно в культуре клеток куриного эмбриона (вирусы кори и паротита) и диплоидных клетках человека (вирус краснухи).

Прививочная доза вакцины содержит не менее 3,5 lgТЦД₅₀ живого аттенуированного вируса кори штамма Schwarz, не менее 4,3 lgТЦД₅₀ живого аттенуированного вируса паротита штамма RIT4385, не менее 3,5 lgТЦД₅₀ живого аттенуированного вируса краснухи штамма WistarRA 27/3.

Вакцина содержит неомидина сульфат (не более 25 мкг), лактозу, сорбитол, маннитол и аминокислоты.

Способ применения препарата и дозировка

Непосредственно перед использованием вакцину разводят растворителем из расчета 0,5 мл на одну прививочную дозу. Вводят подкожно в область плеча однократно в дозе 0,5 мл.

Оценка безопасности и реактогенности вакцин

Оценка проводилась по объективным и субъективным признакам на основании: выраженности и связи с вакцинацией наблюдаемых местных и системных реакций в течение семи дней после вакцинации; выраженности и связи с вакцинацией зафиксированных родителями добровольцев местных и системных реакций ~ с 8-х по 41-е сутки исследования (по данным дневников самонаблюдения); телефонных звонков врача-исследователя родителям добровольцев на 14-е и 21-е сутки после вакцинации; результатов оценки неврологического статуса, проведенного во время скрининга и последнего визита); результатов физикального осмотра при каждом посещении Клинического центра; анализа результатов лабораторных исследований (общий и биохимический анализы крови; определение IgE, IgA, IgM, IgG; общий анализ мочи) и частоты возникновения нежелательных явлений и серьезных нежелательных явлений, связанных с вакцинацией.

Оценка выраженности поствакцинальных реакций проводилась по 4-балльной шкале по следующим критериям:

- реакция не выражена (отсутствие симптомов);
- слабая степень выраженности реакции – наличие слабовыраженных симптомов: гиперемия диаметром до 50 мм или инфильтрат диаметром до 25 мм, гипертермия 37,0–37,5 °С;
- средняя степень выраженности – симптомы, заметно нарушающие нормальную ежедневную деятельность: гиперемия диаметром более 50 мм или инфильтрат диаметром 26–50 мм, гипертермия 37,6–38,5 °С;

- сильная реакция – симптомы, препятствующие нормальной ежедневной деятельности: инфильтрат более 50 мм в диаметре, гипертермия >38,6 °С.

Лабораторные исследования включали определение показателей анализов крови клинического (уровень гемоглобина, скорость оседания эритроцитов, форменные элементы, лейкоцитарная формула, тромбоциты, эритроциты) и биохимического (содержание аланин- и аспаратаминотрансферазы, γ -глутамилтрансферазы, билирубина общего, общего белка, мочевины, креатинина, С-реактивного белка, глюкозы), общего анализа мочи (содержание белка, глюкозы, клеточных элементов, солей, удельный вес, pH) и определение уровня IgE, IgA, IgM, IgG в сыворотках крови участников исследования.

Иммуногенность вакцин оценивали после однократной иммунизации, исследуя парные сыворотки крови добровольцев до вакцинации, на 30-е сутки (определение уровня антител к вирусам кори и краснухи) и на 42-е сутки (определение уровня антител к вирусу эпидемического паротита) в реакции ИФА. (ИФА-Корь IgG, ИФА-Краснуха IgG, ИФА-Паротит IgG производства ЗАО «ЭКОлаб» или БиоСкрин-Краснуха – IgG, БиоСкрин-Корь, Паротит-скрин производства ЗАО БТК «Биосервис»).

Оценивались следующие показатели: уровень серопротекции и сероконверсии, фактор сероконверсии и средняя геометрическая титров антител (СГТА).

Статистический анализ проводили с использованием методов параметрической и непараметрической статистики. Для сравнения количественных показателей между группами при нормальном распределении применялся t-критерий Стьюдента и критерий χ^2 [17], а для показателей, не удовлетворяющих нормальному закону распределения, – критерий Манна-Уитни. Для анализа изменений количественных показателей, измеренных более 2 раз, в динамике внутри экспериментальных групп использовался дисперсионный анализ с повторными измерениями.

Уровень статистической значимости (вероятность получения ошибки) 95% расценивали как

наличие статистически значимых различий между двумя явлениями (применяли однофакторный дисперсионный анализ). Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программного пакета IBM SPSS Statistics версии 23 и среды разработки Rstudio версии 1.0.143 для языка программирования R (3.6.2.). Для межгруппового сравнения частоты поствакцинальных реакций использовалась функция `chisq.test`, доступная в библиотеке `stats` [<https://www.rdocumentation.org/packages/stats/versions/3.6.2/topics/chisq.test>].

Результаты и обсуждение

За весь период поствакцинального наблюдения на I и II этапах исследования объективно (на основании осмотров врача-исследователя) было зарегистрировано 15 местных поствакцинальных реакций у 12 добровольцев и 6 системных поствакцинальных реакций у 5 добровольцев (табл. 1).

Статистически достоверных различий в возникновении поствакцинальных реакций между группой 1 и 2, а также между группой 3 и 4 не выявлено ($\chi^2 = 0,09$, $p = 0,758$ и $\chi^2 = 0,0$, $p = 1,000$ соответственно).

Характер и степень выраженности поствакцинальных реакций, возникших на I и II этапах исследования, представлены в таблице 2.

Местные реакции после введения как вакцины Вактривир®, так и вакцины Приорикс® проявлялись в виде болезненности и гиперемии в месте инъекции слабой степени выраженности. Среди системных реакций были отмечены повышение температуры тела, снижение аппетита, а также сыпь как слабой, так и средней степени выраженности. Все местные и большинство системных реакций у добровольцев всех четырех групп наблюдения проходили самостоятельно в течение 1–2 суток без применения медикаментозной терапии. Только одному добровольцу, привитому вакциной Вактривир®, потребовался однократный прием парацетамола в дозе 200 мг для снижения температуры тела.

Статистически значимых различий в исследуемых группах по характеру и степени выраженности поствакцинальных реакций выявлено не было.

Таблица 1. Количество добровольцев, у которых были отмечены местные и системные реакции после иммунизации вакциной Вактривир® и препаратом сравнения Приорикс® в течение всего периода наблюдения на I (дети 6 лет) и II (дети 12 месяцев) этапах клинического исследования

Table 1. Number of volunteers who had local and systemic reactions after immunization with Vactrivr® and the comparison drug Priorix® during the entire follow-up period at stages I (children 6 years) and II (children 12 months) of the clinical study

Побочные реакции Adverse reaction	Группы (кол-во добровольцев) Groups (number of volunteers)			
	Группа № 1 Group №1 (n = 50)	Группа № 2 Group № 2 (n = 50)	Группа № 3 Group № 3 (n = 50)	Группа № 4 Group № 4 (n = 50)
Отсутствие реакций No reactions	45 (90,0 ± 4,2%)	43 (86,0 ± 4,9%)	47 (94,0 ± 3,4%)	48 (96,0 ± 2,8%)
Наличие реакций Presence of reactions	5 (10,0 ± 4,2%)	7 (14,0 ± 4,9%)	3 (6,0 ± 3,4%)	2 (4,0 ± 2,8%)

Таблица 2. Оценка степени тяжести местных и системных реакций, возникших у добровольцев после иммунизации вакциной Вактривир® и препаратом сравнения Приорикс® в течение всего периода наблюдения на I (дети 6 лет) и II (дети 12 месяцев) этапах клинического исследования (абсолютные значения)

Table 2. Assessment of the severity of local and systemic reactions who in volunteers occurred after immunization with the Vactrivor® vaccine and the comparison drug Priorix® during the entire follow-up period at stages I (children 6 years) and II (children 12 months) of the clinical study (absolute values)

Зарегистрированные поствакцинальные реакции/ Степень выраженности was post-vaccination reactions / Degree of manifestation		Группа наблюдения Observation group			
		Группа 1 Group № 1 n = 50	Группа 2 Group № 2 n = 50	Группа 3 Group № 3 n = 50	Группа 4 Group № 4 n = 50
Местные Local	Слабая Weak	3	4	3	1
	Средняя Average	0	0	0	0
	Сильная Strong	0	0	0	0
Системные Systemic	Слабая Weak	1	2	0	0
	Средняя Average	1	1	0	1
	Сильная Strong	0	0	0	0

Таблица 3. Динамика показателей клинического анализа крови добровольцев при иммунизации вакциной Вактривир® и вакциной Приорикс® в динамике наблюдения (M ± m)

Table 3. Dynamics of indicators of clinical blood analysis of volunteers during vaccination with Vactrivor® and Priorix® vaccine in the dynamics of follow-up (M ± m)

Точка отбора крови Blood sampling point	Эритроциты, 10 ¹² /л Redcells	Гемоглобин, г/л Hemoglobin	СОЭ, мм/час ESR	Лейкоциты, 10 ⁹ /л White blood Cells	Палочкоядерные, % Rod-shaped white blood cells	Сегментоядерные, % Segmentonuclear	Лимфоциты, % Lymphocytes	Моноциты, % Monocytes	Эозинофилы, % Eosinophils	Базофилы, %ед. Basophils	Тромбоциты, 10 ⁹ /л Platelets
Норма norm	3,5-5,9	100-145	До 13	4,1-13,0	0-6	15-65	24-60	2-12	0-5	0-1	150-400
Группа 1 Group № 1											
Скрининг Screening	4,7±0,4	128,5±9,9	6,5±3,0	7,4±2,3	0,9±1,1	47,4±9,4	40,9±9,6	5,6±2,5	3,7±3,1	0,5±0,4	264,7±77,8
5 визит 5 visit	4,6±0,4	129,5±10,4	6,8±2,1	7,5±1,7	2,3±1,7	43,5±9,9	43,1±9,4	7,2±2,2*	3,4±2,0	0,5±0,4	280,3±60,5
9 визит 9 visit	4,6±0,4	130,5±9,8	6,5±2,5	6,9±1,6	1,7±2,1	42,9±11,0	44,5±10,3	6,4±1,9*	3,7±2,6	0,4±0,4	258,6±56,2
Группа 2 Group № 2											
Скрининг Screening	4,7±0,4	130,5±10,7	6,6±2,6	7,6±2,5	1,0±1,5	46,8±12,9	41,2±12,6	5,6±2,5	3,8±2,2	0,6±0,6	282,3±71,3
5 визит 5 visit	4,7±0,4	129,0±10,5	6,6±1,9	7,3±1,4	2,4±1,9	42,4±9,9	44,1±8,9	7,2±2,2*	2,7±2,1	0,5±0,4	290,8±68,2
9 визит 9 visit	4,7±0,3	131,9±9,1	7,3±4,7	7,3±2,2	1,5±1,3	42,1±11,1	45,1±10,6	6,4±1,9*	4,1±3,5	0,4±0,4*	255,5±69,7*
Результаты проверки достоверности различий между группами 1 и 2 Results of validation of differences between groups 1 and 2											
p-value, Скрининг Screening	0,34	0,34	0,86	0,63	0,75	0,76	0,88	0,68	0,93	0,44	0,24
p-value, 5 визит 5 visit	0,43	0,81	0,66	0,45	0,88	0,59	0,58	0,76	0,12	0,60	0,41

Таблица 3. Продолжение
Table 3. Continued

Точка отбора крови Blood sampling point	Эритроциты, 10 ¹² /л Redcells	Гемоглобин, г/л Hemoglobin	СОЭ, мм/час ESR	Лейкоциты, 10 ⁹ /л White blood Cells	Палочкоядерные, % Rod-shaped white blood cells	Сегментноядерные, % Segmentonuclear	Лимфоциты, % Lymphocytes	Моноциты, % Monocytes	Эозинофилы, % Eosinophils	Базофилы, %ед. Basophils	Тромбоциты, 10 ⁹ /л Platelets
Норма norm	3,5-5,9	100-145	До 13	4,1-13,0	0-6	15-65	24-60	2-12	0-5	0-1	150-400
p-value, 9 визит 9 visit	0,30	0,47	0,28	0,29	0,69	0,73	0,78	0,75	0,50	0,52	0,60
Группа 3 Group № 3											
Скрининг Screening	4,4±0,4	121,0±7,3	5,1±2,6	8,1±1,8	2,4±1,4	33,3±9,2	52,8±7,1	6,8±1,8	3,7±2,0	0,5±0,4	323,5±70,1
5 визит 5 visit	4,5±0,4	120,8±7,0	5,2±2,6	8,0±1,9	2,2±1,4	32,4±9,0	52,4±7,5	7,1±1,8	3,9±2,0	0,5±0,4	320,8±62,8
9 визит 9 visit	4,4±0,4	121,9±7,9	5,1±2,5	8,0±1,9	2,5±1,3	32,4±7,2	53,0±7,0	7,3±2,5	3,9±2,3	0,6±0,4	326,7±63,4
Группа 4 Group № 4											
Скрининг Screening	4,6±0,5	122,8±6,6	5,6±2,5	8,4±2,2	2,3±1,3	31,0±9,2	54,1±7,1	6,7±1,9	4,1±2,4	0,6±0,5	319,9±67,4
5 визит 5 visit	4,4±0,6	122,7±6,3	5,2±2,4	8,2±1,9	2,4±1,3	31,1±8,6	54,6±7,6	7,0±2,0	3,9±1,9	0,5±0,4	316,8±65,2
9 визит 9 visit	4,5±0,6	122,3±6,3	5,1±2,5	8,3±1,8	2,5±1,2	33,1±8,6	52,9±7,5	7,4±1,6	4,0±2,2	0,5±0,4	322,0±68,2
Результаты проверки достоверности различий между группами 3 и 4 Results of validation of differences between groups 3 and 4											
p-value, Скрининг Screening	0,161	0,194	0,343	0,471	0,604	0,194	0,367	0,859	0,425	0,373	0,795
p-value, 5 визит 5 visit	0,823	0,155	0,968	0,514	0,509	0,449	0,159	0,789	0,894	0,682	0,751
p-value, 9 визит 9 visit	0,498	0,812	0,936	0,481	0,867	0,702	0,902	0,897	0,851	0,879	0,840

Примечание: *статистически значимые различия при сравнении лабораторных показателей в динамике наблюдения
Note ** statistically significant differences when comparing laboratory parameters in the dynamics of observation

Анализ субъективных ощущений добровольцев, зафиксированных в дневниках самонаблюдения как на I, так и на II этапах, показал отсутствие у детей каких-либо признаков побочного действия вакцинации.

Физикальный и неврологический осмотры привитых добровольцев не обнаружили отклонений витальных показателей в сравнении с фоновыми, выявленным и во время визита скрининга, как у привитых вакциной Вактривир®, так и у привитых препаратом сравнения. При оценке безопасности исследуемой вакцины по результатам мониторинга клинического и биохимического анализов крови в динамике наблюдения негативного влияния на организм детей выявлено не было (табл. 3 и 4).

Все показатели общего анализа крови добровольцев в динамике наблюдения во всех группах находились в пределах референтных значений. Вместе с тем наблюдались незначительные колебания средних показателей, однако за пределы референтного диапазона они не выходили.

Все показатели биохимического анализа крови у добровольцев всех групп в динамике наблюдения не имели достоверных различий. Незначительные отклонения от референтных значений у отдельных добровольцев были расценены врачом как клинически незначимые и были обусловлены индивидуальными особенностями организма.

Существенных изменений в уровне содержания IgM, IgG, IgA в сыворотке крови также не было

Original Articles

обнаружено в динамике наблюдения (до вакцинации и на 42-е сутки после вакцинации, ($p > 0,05$) во всех четырех группах. Уровень IgE в сыворотках крови у большинства добровольцев также находился в пределах нормы как до, так и после вакцинации.

Средние показатели общего анализа мочи добровольцев как до вакцинации, так и в течение динамического наблюдения претерпевали незначительные изменения, оставаясь в пределах нормы. Статистическое сравнение показателей общего анализа мочи не выявило достоверно значимых

отличий в средних показателях при уровне значимости 0,05.

Таким образом, результаты проведенных лабораторных исследований подтвердили, что введение вакцин для профилактики кори, краснухи и паротита не оказывает негативного влияния на основные клинические и биохимические характеристики крови, мочи и уровень IgE, IgM, IgG, IgA.

При оценке иммуногенности вакцины Вактривир® в сравнении с вакциной Приорикс® при однократном введении детям в возрасте 6 лет и 12 месяцев установлено, что вакцина Вактривир®

Рисунок 1. Показатели иммуногенности вакцины Вактривир® в сравнении с вакциной Приорикс® при иммунизации детей в возрасте 6 лет (А) и 12 месяцев (Б)
Figure 1. immunogenicity indicators of the Vactrivriv® vaccine in comparison with the Priorix® vaccine when immunizing children aged 6 years (A) and 12 months (B)

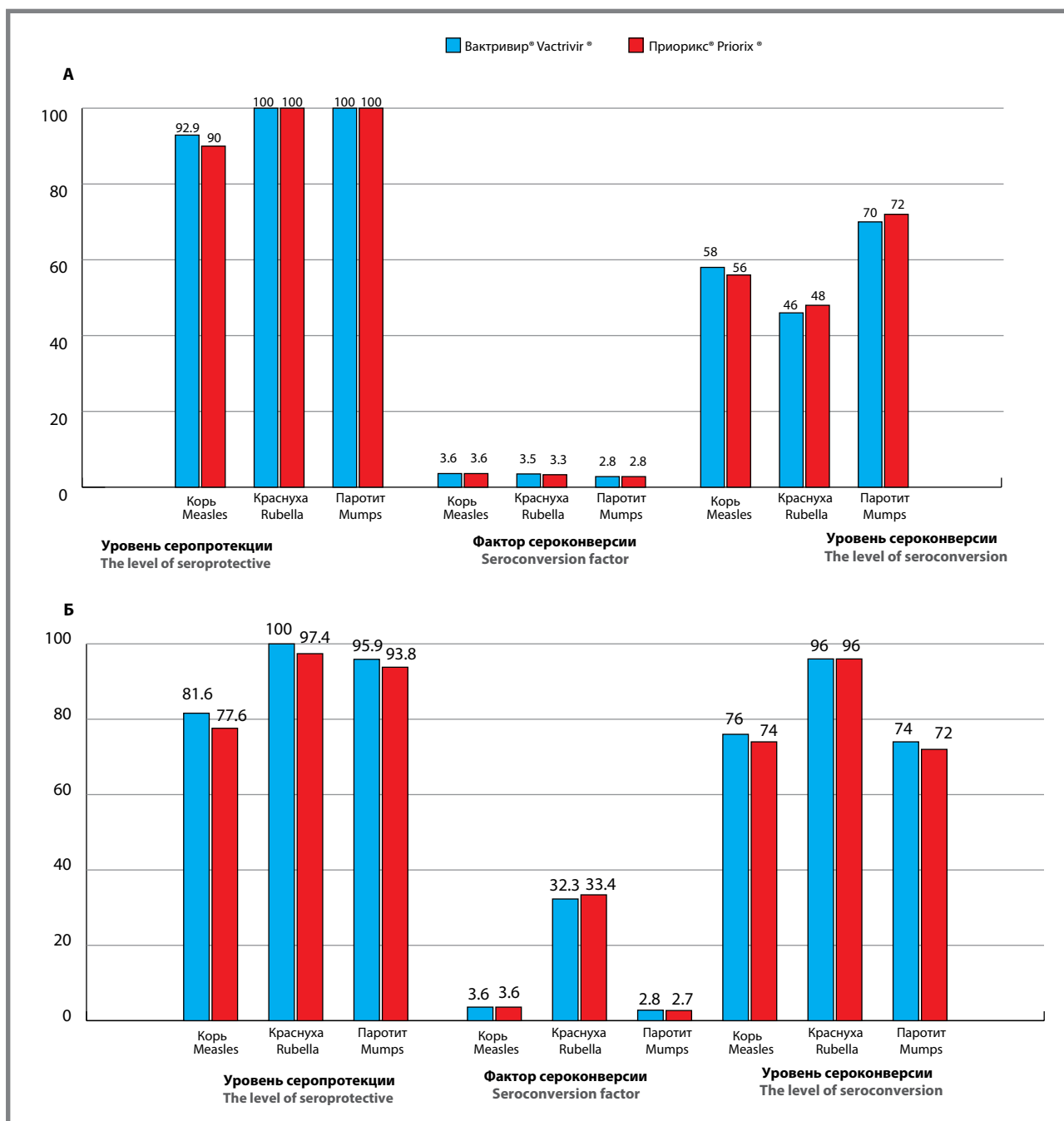


Таблица 4. Показатели биохимического анализа крови добровольцев при иммунизации вакциной Вактривир® и вакциной Приорикс® в динамике наблюдения (M ± m)
Table 4. Indicators of biochemical blood analysis of volunteers during immunization with Vactrivor® and Priorix® vaccine in the dynamics of observation (M ± m)

Точка отбора крови Blood sampling point	АЛАТ, Ед/л Alat U/l	АсАТ, Ед/л ASAT U/l	Билирубин общий, мкмоль/л Total Bilirubin $\mu\text{mol/l}$	Билирубин прямой, мкмоль/л Direct Bilirubin $\mu\text{mol/l}$	Билирубин непрямой, мкмоль/л Indirect Bilirubin	Белкобщий, г/л Total Protein	Мочевина, ммоль/л Urea mmol/l	Креатинин, мкмоль/л Creatinine, $\mu\text{mol/l}$	Глюкоза, ммоль/л Glucose, g/l	С-реактивный белок, мг/л C-reactive protein, mg/l
Норма norm	до 56,0 upto 56,0	до 84,0 upto 84,0	1,7-21,4	0,2-3,4	1,5-18	57,0-82,0	1,70-8,30	18-110	3,5-6,2	0-5
Группа 1 Group № 1										
Скрининг Screening	24,1±19,4	35,5±23,2	11,5±6,6	2,2±1,4	9,2±5,6	71,6±3,9	3,6±1,0	41,7±17,5	4,2±0,6	1,4±1,5
9 визит 9 visit	17,4±7,9	30,2±6,5	8,9±4,5	2,0±1,0	7,0±3,8	71,5±6,3	3,9±1,2	42,3±13,5	4,2±0,6	0,8±0,7*
Группа 2 Group № 2										
Скрининг Screening	22,2±15,3	35,1±18,5	12,0±6,7	2,5±1,3	9,6±5,8	71,1±4,1	3,8±1,1	41,4±16,1	4,1±0,7	1,9±2,0
9 визит 9 visit	18,2±6,5	30,2±5,8	9,8±3,7	2,2±0,8	7,7±3,2	70,4±7,5	4,1±1,1	43,3±14,9	4,1±0,6	0,9±0,9*
Результаты проверки достоверности различий между группами 1 и 2 Results of validation of differences between groups 1 and 2										
p-value, Скрининг	0,58	0,92	0,67	0,40	0,76	0,67	0,73	0,92	0,47	0,17
p-value, 9 визит 9 visit	0,58	0,98	0,34	0,28	0,31	0,44	0,48	0,73	0,55	0,66
Группа 3 Group № 3										
Скрининг Screening	23,9±7,3	40,0±15,7	10,1±5,8	1,7±1,2	8,4±6,1	65,1±4,6	4,0±1,0	34,7±14,3	4,0±0,7	1,9±1,9
9 визит 9 visit	19,2±7,7*	32,1±14,6*	8,4±4,7	2,1±1,3	6,4±3,7*	65,1±3,9	3,8±1,0	42,0±13,8*	4,2±0,5	0,9±0,6*
Группа 4 Group № 4										
Скрининг Screening	25,9±10,9	37,5±11,6	10,9±6,2	1,6±1,2	9,3±6,2	64,3±4,1	4,0±1,3	34,3±13,2	4,2±0,6	1,8±1,8
9 визит 9 visit	21,2±9,4*	31,8±13,6*	8,9±4,8*	2,1±1,3	6,8±4,1*	66,2±3,8	3,9±1,2	41,5±14,4*	4,2±0,5	0,7±0,4*
Результаты проверки достоверности различий между группами 3 и 4 Results of validation of differences between groups 3 and 4										
p-value, Скрининг Screening	0,286	0,373	0,490	0,960	0,493	0,365	0,997	0,877	0,196	0,869
p-value, 9 визит 9 visit	0,234	0,923	0,560	0,824	0,573	0,169	0,821	0,852	0,776	0,159

Примечание: *статистически значимые различия при сравнении лабораторных показателей в динамике наблюдения.
 Note: * statistically significant differences when comparing laboratory parameters in the dynamics of observation.

Original Articles

обладает высокой иммуногенной активностью и не уступает вакцине Приорикс® (рис. 1).

Таким образом, результаты простого слепого сравнительного рандомизированного клинического исследования безопасности и иммуногенности вакцины Вактривир® (вакцина для профилактики кори, краснухи и паротита производства АО «НПО «Микроген») в сравнении с вакциной Приорикс® (производства «Глаксо Смит КляйнБайоледжикалз с.а.», Бельгия) при иммунизации детей в возрасте 6 лет и 12 месяцев позволяют заключить, что вакцина Вактривир® по показателям безопасности, реактогенности и иммуногенности сопоставима с вакциной Приорикс®, которая зарегистрирована и используется в Российской Федерации для специфической профилактики кори, краснухи и паротита с апреля 2018 г.

Высокий профиль безопасности и иммуногенности вакцины Вактривир® служит

основанием для регистрации ее в установленном законодательством порядке в марте 2019 г. на территории Российской Федерации для вакцинации детей с возраста 12 месяцев и ревакцинации в 6 лет.

Комбинированная отечественная вакцина Вактривир® может быть с успехом использована педиатрами для специфической профилактики кори, краснухи и паротита у детей в рамках реализации Национального календаря профилактических прививок. Использование комбинированной тривакцины обеспечит: снижение инъекционной нагрузки на детей, сокращение числа посещений поликлиники; уменьшение объемов и площадей, требующих поддержания «холодовой цепи» при хранении и транспортировке вакцин; снижение затрат, связанных с персоналом, задействованным на всех этапах перемещения вакцины от производителя до потребителя.

Литература

1. <https://www.who.int/immunization/newsroom/measles-data-2019/ru/>
2. https://www.who.int/csr/don/26-november-2019-measles-global_situation/ru/
3. Юминова Н. В. и др. Риски задержки выполнения международной программы элиминации кори и снижения заболеваемости эпидемическим паротитом в Российской Федерации Европейского региона ВОЗ. // Перспективы внедрения инновационных технологий в медицине и фармации. – 2019. – С. 248–251.
4. Толоконникова Х. П., Литвина Л. А. Значимость кори для современного мира. // Проблемы биологии, зоотехнии и биотехнологии. – 2019. – С. 183–187.
5. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году: Государственный доклад. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2020. – 299 с
6. Юнаслова Т. Н. и др. Анализ заболеваемости корью в России и проблемы профилактики кори на этапе элиминации. // БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. – 2019. – Т. 19. – №. 3.
7. Цвиркун О. В. и др. Характеристика популяционного иммунитета к кори в Российской Федерации. // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2020. – Т. 19. – №. 4. – С. 6–13.
8. Стратегия развития иммунопрофилактики инфекционных болезней на период до 2035 года, распоряжение Правительства Российской Федерации от 18 сентября 2020 г. № 2390-р
9. Иммунопрофилактика – 2018. Справочник, 13-е издание, расширенное.
10. Тураева Н. В. и др. Элиминация краснушной инфекции в России. // Научное обеспечение противоэпидемической защиты населения: актуальные проблемы и решения. – 2019. – С. 115–117.
11. Hashimoto H. et al. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2009;28(3):173–175.
12. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/rubella>
13. Колышкин В. М., Сидоренко Е. С., Суханова Л. Л. Комбинированная вакцина для иммунопрофилактики кори, эпидемического паротита и краснухи. – 2018.
14. Гайдерава Л. А. и др. Пострегистрационная оценка индийской комбинированной вакцины против кори, паротита и краснухи. // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2005;6:22–24.
15. Таточенко В. К. Новая тривакцина против кори, краснухи и паротита Приорикс®. // В опросы современной педиатрии. – 2002. – Т. 1. – №. 2. – С. 1–4.
16. Меньшикова М. Г. и др. Оценка безопасности и иммуногенности новой отечественной комбинированной вакцины для профилактики кори, краснухи и паротита. // Перспективы развития производства и применения иммунобиологических препаратов в XXI веке. – 2018. – С. 90–94.
17. Трухачева, Н. В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета STATISTICA. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 379 с

References

1. <https://www.who.int/immunization/newsroom/measles-data-2019/ru/>
2. https://www.who.int/csr/don/26-november-2019-measles-global_situation/ru/
3. Yuminova N. V., et al. Risks of delay in the implementation of the international program for the elimination of measles and reducing the incidence of mumps in the Russian Federation of the who European region. Prospects for the introduction of innovative technologies in medicine and pharmacy. 2019:248–251.
4. Tolokonnikova H. P., Litvina L. A. Significance of measles for the modern world // Problems of biology, animal science and biotechnology. – 2019. – P. 183–187.
5. On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2019: State report. М.: Federal service for supervision of consumer rights protection and human welfare, 2020. – 299 p.
6. Yunasova T. N., et al. Analysis of the incidence of measles in Russia and the problems of measles prevention at the elimination stage. *Prevention, diagnosis, and treatment.* – 2019. – Vol. 19. – №. 3.
7. Tsvirkun O. V. et al. Characteristics of population immunity to measles in the Russian Federation. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2020;19(4):6–13.
8. Strategy for the development of immunoprophylaxis of infectious diseases for the period up to 2035, decree of the Government of the Russian Federation No. 2390-R of September 18, 2020
9. *Immunoprophylaxis-2018. Handbook, 13th edition, expanded.*
10. Turaeva N. V., et al. Elimination of rubella infection in Russia // Scientific support of anti-epidemic protection of the population: current problems and solutions. – 2019. – Pp. 115–117.
11. Hashimoto H., et al. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2009;28(3):173–175.
12. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/rubella>
13. Kolyshkin V. M., Sidorenko E. S., Sukhanova L. L. Combined vaccine for immunoprophylaxis of measles, mumps and rubella. – 2018.
14. Gaiderova L. A., et al. Post-registration evaluation of the Indian combined measles, mumps and rubella vaccine. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2005;6:22–24.
15. Tatochenko V. K. New trivaccine against measles, rubella and mumps Priorix®. *Questions of modern Pediatrics.* – 2002. – Vol. 1. – No. 2. – P. 1–4;
16. Menshikova M. G., et al. Assessment of the safety and immunogenicity of a new domestic combined vaccine for the prevention of measles, rubella and mumps // Prospects for the development of production and use of immunobiological drugs in the XXI century. – 2018. – P. 90–94.
17. Trukhacheva, N. V. *Mathematical statistics in medical and biological research using the STATISTICA package* – М.: GEOTAR-Media, 2013. – 379 p.

Об авторах

- **Ирина Викторовна Фельдблюм** – д. м. н., профессор, заведующая кафедрой эпидемиологии с курсом гигиены и эпидемиологии ФГБОУ ВО ПГМУ им. ак. Е. А. Вагнера, Пермь, 614068, ул. Дзержинского, 1 «Б». +7 (912) 885-32-36, irinablum@mail.ru. ORCID 0000-0003-4398-5703.
- **Виктор Васильевич Романенко** – д. м. н., доцент кафедры эпидемиологии, социальной гигиены и организации госсанэпидслужбы Уральского государственного медицинского университета. +7 (912) 241-13-79, Romanenko.v47@gmail.com. ORCID 0000-0002-9977-8845.
- **Ксения Андреевна Субботина** – к. м. н., доцент кафедры эпидемиологии с курсом гигиены и эпидемиологии им. ак. Е. А. Вагнера, Пермь, 614068, ул. Дзержинского, 1 «Б». +7 (909) 727-28-08, ka.subbotina@bk.ru. ORCID 0000-0002-0060-625.
- **Марина Геннадьевна Меньшикова** – к. м. н., доцент кафедры эпидемиологии с курсом гигиены и эпидемиологии ФГБОУ ВО ПГМУ им. ак. Е. А. Вагнера, Пермь, 614068, ул. Дзержинского, 1 «Б». +7 (919) 444-29-74, menshikov.53@list.ru.
- **Ирина Александровна Окунева** – к. м. н., ассистент кафедры эпидемиологии с курсом гигиены и эпидемиологии ФГБОУ ВО ПГМУ им. ак. Е. А. Вагнера, Пермь, 614068, ул. Дзержинского, 1 «Б». +7 (909) 110-43-24, irishka-tao@mail.ru.
- **Анастасия Юрьевна Мусихина** – заведующая лечебно-профилактическим отделением, педиатр ГУЗ ПК ГКП №5, Пермь, +7 (912) 984-19-32, a.musihina@mail.ru.
- **Татьяна Эдуардовна Снитковская** – врач-вирусолог вирусологического отделения лаборатории ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Свердловской области».
- **Нина Ивановна Маркович** – д. м. н., главный врач ООО «Пермский центр иммунопрофилактики». +7 (902) 806-31-93, barhat120140@mail.ru. ORCID 0000-0002-5596-4611.
- **Алексей Евгеньевич Ершов** – начальник управления регистрации и медицинских исследований НПО «Микроген», Москва.
- **Денис Михайлович Трофимов** – заместитель начальника управления регистрации и медицинских исследований НПО «Микроген», Москва.

Поступила: 07.12.2020. Принята к печати: 08.01.2021.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Irina V. Feldblum** – Dr. Sci. (Med.), Professor Head of the Department of Epidemiology and Hygiene of Perm State Medical University named after Academician E. A. Wagner of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Dzerzhinsky street 1 «B», Perm, 614068, Russia. +7 (912) 885-32-36, irinablum@mail.ru. ORCID 0000-0003-4398-5703.
- **Victor V. Romanenko** – Dr. Sci. (Med.), Assistant Professor of Department of Epidemiology, Social Hygiene and Organization of Sanitary-Epidemiologic Service of Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia. +7 (912) 241-13-79, Romanenko.v47@gmail.com. ORCID 0000-0002-9977-8845.
- **Ksenya A. Subbotina** – Cand. Sci. (Med.), assistant professor of the Department of Epidemiology and Hygiene of Perm State Medical University named after Academician E. A. Wagner, Dzerzhinsky street 1 «B», Perm, 614068, Russia. +7 (909) 727-28-08, ka.subbotina@bk.ru. ORCID 0000-0002-0060-625.
- **Marina G. Menshikova** – Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor of the Department of Epidemiology and Hygiene of Perm State Medical University named after Academician E. A. Wagner, Dzerzhinsky street 1 «B», Perm, 614068, Russia. +7 (919) 444-29-74, menshikov.53@list.ru.
- **Irina A. Okuneva** – Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Epidemiology and Hygiene of Perm State Medical University named after Academician E. A. Wagner, Dzerzhinsky street 1 «B», Perm, 614068, Russia. +7 (909) 110-43-24, irishka-tao@mail.ru.
- **Anastasiya Y. Musikhina** – Head of the Treatment and Prevention Department, Pediatrician, City Children's polyclinic № 5, Perm, Russia. +7 (912) 984-19-32, a.musihina@mail.ru.
- **Tatyana E. Snitkovskaya** – virologist of the Virology Department of the laboratory of the CENTER for hygiene and epidemiology in the Sverdlovsk region.
- **Nina I. Marcovich** – Dr. Sci. (Med.), Head doctor of Perm Center of Immunoprophylaxis, Perm, Russia. +7 (902) 806-31-93, barhat120140@mail.ru. ORCID 0000-0002-5596-4611.
- **Aleksey E. Ershov** – Head of Registration and Medical Research Department of Scientific and Production Association for Immunobiological Preparations «Microgen», Moscow, Russia.
- **Denis M. Trofimov** – Head of Registration and Medical Research Department of Scientific and Production Association for Immunobiological Preparations «Microgen», Moscow, Russia.

Received: 07.12.2020. Accepted: 08.02.2021.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

ИНФОРМАЦИЯ МИНЗДРАВА РОССИИ

Всемирный день иммунитета

Пресс-релиз от 1 марта 2021

Первого марта отмечается Всемирный день иммунитета, учрежденный ВОЗ в 2002 году с целью привлечь внимание общества к проблемам распространения различных иммунных заболеваний во всем мире, а также напомнить о важности сохранения и укрепления иммунитета.

Иммунитет – это тот защитный барьер, который не позволяет вирусам, бактериям, микробам, аллергенам проникнуть в организм, благодаря крепкой иммунной системе человек реже болеет и легче переносит заболевания.

Сегодня, когда весь мир проходит через сложные времена пандемии коронавируса, унесшей жизни и нанесшей непоправимый ущерб здоровью миллионов людей по всему миру, День иммунитета приобретает особую важность и актуальность.

Сегодня возврат к привычному образу жизни во всем мире зависит от формирования коллективного иммунитета – то есть от способности каждого

из нас противостоять вирусу. Важную роль здесь играет вакцинация. Российская вакцина «Спутник V» надежно защищает организм от тяжелого течения заболевания.

По данным ВОЗ, всего 10% людей обладают иммунитетом, способным защитить их от большинства инфекционных заболеваний, 10% имеют врожденный иммунодефицит и потому болеют чаще. У оставшихся 80% сила иммунной системы зависит от условий и образа жизни.

Поэтому во Всемирный день иммунитета призываем вас ответственно относиться к своему здоровью и здоровью своих близких и укреплять свою иммунную систему, лучшие друзья которой – здоровый образ жизни, сбалансированное питание и позитивные эмоции. Будьте здоровы!

Источник: <https://minzdrav.gov.ru/>

Мониторинг метициллинрезистентных штаммов стафилококка в многопрофильном стационаре Москвы с помощью молекулярно-биологических методов

Т. С. Скачкова*¹, М. Н. Замятин², О. А. Орлова², Н. А. Юмцунова², Н. Н. Лашенкова², В. С. Фомина², В. Г. Гусаров², А. А. Шеленков¹, Ю. В. Михайлова¹, Е. Н. Головешкина¹, В. Г. Акимкин¹

¹ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия

²ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Актуальность. Стафилококки являются одними из самых распространенных патогенов в структуре этиологических агентов госпитальных инфекций. Метициллинрезистентные стафилококки характеризуются устойчивостью к основным группам современных антибиотиков и имеют высокий приоритет по угрозе для здоровья человека по оценкам Всемирной организации здравоохранения. Внедрение современных молекулярно-биологических методов при мониторинге метициллинрезистентных стафилококков необходимо для быстрой и точной идентификации микроорганизмов, контроля за эпидемиологической ситуацией и изучения необходимости проведения противоэпидемических мероприятий. **Цель исследования** – анализ результатов мониторинга метициллинрезистентных штаммов стафилококка с помощью молекулярно-биологических методов в многопрофильном стационаре Москвы в течение одного года. **Материалы и методы.** Одноцентровое обсервационное исследование с периодом наблюдения – один год (с декабря 2016 г. по декабрь 2017 г.). Исследовался биологический материал от 240 пациентов с признаками инфекции, смывов ($n = 250$) с объектов внутрибольничной среды стационара. Проведено полногеномное секвенирование 24 изолятов стафилококков, выделенных от больных и из смыва с объекта внутрибольничной среды. Выявление ДНК метициллинрезистентных штаммов выполняли с использованием набора реагентов «АмплиСенс®MRSA-скрин-титр-FL». Секвенирование проводилось на приборе Illumina HiSeq1500 с использованием наборов IlluminaHiSeq PE RapidClusterKit v2 и IlluminaHiSeqRapid SBS Kit v2. **Результаты.** Методом ПЦП ДНК метициллинрезистентных стафилококков была выявлена в 6,3% образцов крови от пациентов с признаками инфекции и в 42,4% образцов смывов с объектов внутрибольничной среды. Результаты ПЦП-исследования образцов смывов показали, что ДНК метициллинрезистентных коагулазонегативных стафилококков обнаруживалась гораздо чаще, чем ДНК MRSA ($p < 0,001$). ДНК метициллинрезистентных стафилококков выявляли чаще в отделениях реанимации и интенсивной терапии по сравнению с отделением гематологии и хирургическими отделениями ($p < 0,001$). Изученные изоляты *Staphylococcus aureus* относились к 6 различным сиквенс-типам (ST-5, ST-7, ST-8, ST-22, ST-30 и ST-5555) и 8 spa-типам (t008, t021, t091, t1062, t12437, t1544, t223, t4573). В результате мониторинга обнаружен изолят с новым аллельным профилем. На сегодня ему присвоен номер ST5555. Преобладающим типом стафилококковой кассеты *tes* была SCC_{tes}-кассета IV типа. **Заключение.** В связи с широким распространением метициллинрезистентных штаммов и выявлением эпидемиологически значимых генетических линий стафилококков важно проведение регулярного мониторинга с использованием современных молекулярно-биологических методов для их быстрой и точной идентификации.

Ключевые слова: метициллинрезистентный стафилококк, эпидемиологический мониторинг, секвенирование, MRSA, ПЦП
Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Скачкова Т. С., Замятин М. Н., Орлова О. А. и др. Мониторинг метициллинрезистентных штаммов стафилококка в многопрофильном стационаре Москвы с помощью молекулярно-биологических методов. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2021;20(1): 44–50. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-1-44-50>.

Monitoring Methicillin-Resistant *Staphylococcus* Strains in the Moscow Medical and Surgical Center using Molecular-Biological Methods

TS Skachkova**¹, MN Zamyatin², OA Orlova^{1,2}, NA Yumtsunova², NN Lashenkova², VS Fomina², VG Gusarov², AA Shelencov¹, YuV Mikhaylova¹, EN Goloveshkina¹, VG Akimkin¹

¹Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia

²National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia

* Для переписки: Скачкова Татьяна Сергеевна, научный сотрудник Центрального НИИ эпидемиологии, 111123, Россия, г. Москва, ул. Новогиреевская, дом 3а. +7(495) 974-96-46 (доб.2247), Skachkova@inbox.ru. ORCID: 0000-0003-1924-6521. ©Скачкова Т.С. и др.

** For correspondence: Skachkova Tatyana S, researcher of Science "Central Research Institute of Epidemiology", 3a st. Novogireevskaya, Moscow, 111123, Russia. +7(495) 974-96-46 (доб.2247), Skachkova@inbox.ru. ORCID: 0000-0003-1924-6521. ©Skachkova TS et al.

Abstract

Relevance. Staphylococci are one of the most common pathogens in the etiological structure of nosocomial infections. Methicillin-resistant staphylococci are resistant to the main groups of antibiotics and are one of bacteria that pose the greatest threat to human health according to the World Health Organization. The introduction of modern molecular biological methods in the monitoring of methicillin-resistant staphylococci is necessary for the rapid and accurate identification of microorganisms, monitoring the epidemiological situation and studying the need for anti-epidemic measures. **Aims.** Analysis of the results of monitoring methicillin-resistant staphylococcus strains using molecular biological methods in a multidisciplinary hospital in Moscow for one year. **Materials and methods.** Single-center observational study with a one-year follow-up period (December 2016 to December 2017). The research included a molecular-biological analysis of biological material from 240 patients with signs of infection and washings samples (n=250) from the objects of the hospital environment. The whole genome sequencing was carried out for 24 samples, isolated from patients with different forms of staphylococcal infection and washings from a hospital environment. DNA detection of methicillin-resistant strains was performed using the «AmpliSens®MRSA-screen-titer-FL» reagent kit. Sequencing was performed on an Illumina HiSeq1500 instrument using the IlluminaHiSeq PE RapidClusterKit v2 and IlluminaHiSeqRapid SBS Kit v2. **Results.** DNA of methicillin-resistant staphylococci were detected in 6.3% of blood samples from patients with signs of infection and in 42.4% of washings from the objects of the hospital environment. The results of PCR of washing samples showed that DNA of methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci were detected much more often than MRSA ($p < 0.001$). DNA of methicillin-resistant staphylococci were detected more often in the intensive care and intensive care units compared with the hematology and surgical departments ($p < 0.001$). The examine samples of *Staphylococcus aureus* belonged to 6 different sequence types (ST-5, ST-7, ST-8, ST-22, ST-30 and ST-5555) and 8 spa-types (t008, t021, t091, t1062, t12437, t1544, t223, t4573). As a result of monitoring, an isolate with a new allelic profile was found. Today it has been assigned the number ST5555. The predominant type of staphylococcal mec cassette was the type IV SCCmec cassette. **Conclusion.** Due to the widespread distribution of methicillin-resistant strains and the identification of epidemiologically significant genetic lines of staphylococci, it is necessary to conduct regular monitoring, take measures to limit the spread of such strains and introduce modern molecular biological methods for quick and accurate identification.

Key words: methicillin-resistant staphylococcus, epidemiological monitoring, sequencing, PCR, MRSA
No conflict of interest to declare.

For citation: Skachkova TS, Zamyatin MN, Orlova OA, et al. Monitoring methicillin-resistant staphylococcus strains in the Moscow medical and surgical center using molecular-biological methods. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2021;20(1): 44–50. (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-1-44-50>.

Метициллинрезистентные стафилококки являются частой причиной госпитальных инфекций и вызывают заболевания различной степени тяжести – от инфекций кожи и мягких тканей до пневмонии и сепсиса [1–6]. По материалам онлайн-платформы анализа данных резистентности к антимикробным препаратам в России «AMRmap», доля метициллинрезистентных стафилококков среди 3679 изолятов, выделенных при нозокомиальных инфекциях, составляет 45% [7]. Выделение стафилококка, устойчивого к метициллину (оксациллину), подразумевает его резистентность и к другим β-лактамам: пенициллинам, карбапенемам, цефалоспорином (кроме цефалоспоринов 5 поколения). Наблюдается также ассоциированная устойчивость к аминогликозидам, фторхинолонам, макролидам, линкозамидам и тетрациклином. Поэтому заболевания, вызванные подобными штаммами, могут развиваться на фоне терапии антибиотиками. Множественная лекарственная устойчивость значительно усложняет лечение инфекции и увеличивает риск летального исхода.

В настоящее время для идентификации стафилококков широко используются традиционные микробиологические методы. Выделение, идентификация и определение лекарственной устойчивости с помощью бактериологических методов требуют не менее 2–5 дней, в то время

как полимеразная цепная реакция (ПЦР) позволяет выявить ДНК метициллинрезистентных стафилококков в течение нескольких часов. В целях совершенствования системы эпидемиологического мониторинга необходимо внедрение молекулярно-биологических методов не только для выявления, но и для внутривидового типирования стафилококков. Полногеномное секвенирование позволяет получить наиболее полную информацию о генетических особенностях изучаемых штаммов, включая наличие отдельных генов и мобильных генетических элементов, определяющих патогенный и эпидемический потенциал изучаемого штамма. Необходимость слежения за клональной структурой метициллинрезистентных стафилококков обусловлена необходимостью быстрого реагирования на эпидемические вспышки, обусловленные госпитальными штаммами, которые сформировались в стационарах, и штаммами, заносимыми в стационары из других медицинских организаций. Применение методов молекулярно-биологического анализа позволит сократить время, затрачиваемое на идентификацию эпидемически значимых штаммов микроорганизмов, и улучшить эпидемиологический мониторинг заболеваний, вызванных метициллинрезистентными стафилококками.

Целью работы был анализ результатов мониторинга метициллинрезистентных штаммов

Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

стафилококка с помощью молекулярно-биологических методов в многопрофильном стационаре Москвы в течение одного года.

Материалы и методы

Мониторинг метициллинрезистентных штаммов стафилококка проводился в многопрофильном стационаре Москвы в течение одного года (с декабря 2016 по декабрь 2017) в отделениях реанимации и интенсивной терапии, гематологии и хирургических отделениях. Обследовано 240 пациентов с признаками инфекции. Среди них женщин – 95 (40%), мужчин – 145 (60%). Возраст больных от 18 до 96 лет (медиана 56). Показаниями к ПЦР-исследованию крови были: катетер-ассоциированный тромбоз; фебрильная нейтропения (у больных онкологическими заболеваниями); наличие у пациента двух или более признаков из следующих: гипотермия или лихорадка, лейкоцитоз, тахикардия, гипотензия. Биологический материал для исследования – кровь из периферической вены, взятая в вакуумные пробирки с ЭДТА. Исследовались смывы ($n = 250$) с объектов внутрибольничной среды стационара (63 смыва из отделений гематологии, 99 смывов из отделений реанимации и интенсивной терапии, 88 – из хирургических отделений). Экстракцию ДНК из образцов биоматериала и смывов с внутрибольничной среды проводили с помощью комплекта реагентов «РИБО-преп» (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии). Количественное определение ДНК метициллинрезистентных штаммов выполняли с использованием набора реагентов «АмплиСенс®MRSА-скрин-титр-FL» (№ ФСР 2012/13998) (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии). Амплификацию осуществляли на приборе с системой детекции флуоресцентного сигнала в режиме реального времени «Rotor-Gene Q» («Qiagen», Германия). Сбор, транспортирование, хранение и подготовка образцов материала осуществлялись в строгом соответствии с требованиями СП 1.2.036-95 «Порядок учета, хранения, передачи и транспортирования микроорганизмов I–IV групп патогенности» и методическими рекомендациями «Взятие, транспортировка, хранение клинического материала для ПЦР-диагностики» (Москва, 2012).

Проведено полногеномное секвенирование 19 изолятов *Staphylococcus aureus* (из них 15 метициллинрезистентных и 4 метициллинчувствительных) и 5 метициллинрезистентных изолятов *Staphylococcus epidermidis*, выделенных от пациентов стационара и из смыва с объекта внутрибольничной среды. Изоляты были получены при посевах из различных очагов инфекции в бактериологической лаборатории стационара. Выделение чистой культуры проводилось методом посева на твердые питательные среды с последующей видовой идентификацией и определением чувствительности к антибиотикам в автоматических бактериологических анализаторах с применением международных критериев EUCAST. Геномная ДНК бактерий полученных изолятов выделялась с использованием

набора QiagenDNeasyBlood&TissueKits (Qiagen) согласно протоколу производителя. Приготовление образцов ДНК для дальнейшего секвенирования осуществлялось с использованием IlluminaNextera DNA LibraryPrepKit и IlluminaNexteraIndexKit (Illumina). Секвенирование проводилось на приборе IlluminaHiSeq1500 (Illumina) с использованием наборов IlluminaHiSeq PE RapidClusterKit v2(Illumina) и IlluminaHiSeqRapid SBS Kit v2(Illumina).

Определение принадлежности штамма к сиквенстипу осуществлялось путем сравнения результатов секвенирования с последовательностями, приведенными в международной базе данных (<https://pubmlst.org/saureus>; <https://pubmlst.org/sepidermidis>). Метод MLST основан на сравнении нуклеотидных последовательностей фрагментов 7 стафилококковых генов: *arc*, *aro*, *glp*, *gmk*, *pta*, *tpi*, *yqi* для *Staphylococcus aureus* и 7 генов: *arc*, *aro*, *gtr*, *mut*, *pyr*, *tpi*, *yqi* для *Staphylococcus epidermidis*.

Поиск детерминант антибиотикорезистентности проводили с помощью ресурса ResFinder 3.0 [8]. Поиск плазмид выполняли с помощью ресурса PlasmidFinder 1.3 [9]. Поиск генов, ассоциированных с факторами патогенности стафилококков, осуществляли с помощью ресурса VirulenceFinder 2.0 (<https://cge.cbs.dtu.dk/services/VirulenceFinder/>). Анализ последовательностей варибельного участка гена стафилококкового белка A (*spa*) проводили с использованием международной базы данных (<http://spaServer.ridom.de>) и ресурса spaTyper 1.0 [10].

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке методами параметрического и непараметрического анализа. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2010. Сравнение номинальных данных проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона, позволяющего оценить значимость различий между фактическим количеством исходов или качественных характеристик выборки, попадающих в каждую категорию, и теоретическим количеством, которое можно ожидать в изучаемых группах при справедливости нулевой гипотезы. Значение критерия χ^2 сравнивалось с критическими значениями для $(r - 1) \times (c - 1)$ числа степеней свободы. В том случае, если полученное значение критерия χ^2 превышало критическое, делали вывод о наличии статистической взаимосвязи между изучаемым фактором риска и исходом при соответствующем уровне значимости.

Результаты и обсуждение

Обследование пациентов с признаками инфекции было направлено на выявление инфекций кровотока, вызванных метициллинрезистентными штаммами стафилококка. Методом ПЦР ДНК стафилококков была выявлена в крови 30 пациентов

(12,5%) в возрасте от 18 до 89 лет (медиана 54,5). ДНК метициллинрезистентных штаммов была обнаружена в 15 образцах (6,25%) пациентов в возрасте от 18 до 89 лет (медиана 58). У 10 из 15 пациентов были установлены внутрисосудистые катетеры, четверо находились на искусственной вентиляции легких. Из 15 образцов, в которых были обнаружены метициллинрезистентные стафилококки, только в четырех была обнаружена ДНК метициллинрезистентного *Staphylococcus aureus* (MRSA), в 11 образцах обнаружена ДНК метициллинрезистентных коагулазонегативных стафилококков. Данные молекулярно-биологического исследования показали, что в половине (50%) выявленных в образцах крови ДНК стафилококков был обнаружен ген *mecA*. Ген *mecS* ни в одном из образцов обнаружен не был.

Было проведено молекулярно-биологическое исследование смывов с медицинского оборудования, инструментария, инвентаря и объектов внутрибольничной среды отделений реанимации и интенсивной терапии, гематологии и хирургических отделений. Результаты ПЦР-исследования показали, что ДНК метициллинрезистентных коагулазонегативных стафилококков в образцах смывов выявлялись гораздо чаще, чем ДНК MRSA ($p < 0,001$). ДНК метициллинрезистентных стафилококков была выявлена в 106 (42,4 %) образцах смывов из 250 (из них только в 9 – ДНК MRSA, в 97 – ДНК метициллинрезистентных коагулазонегативных стафилококков). ДНК метициллинрезистентных стафилококков в смывах с объектов внутрибольничной среды выявляли чаще ($p < 0,001$) в отделениях реанимации и интенсивной терапии (в 57% образцов смывов) по сравнению с отделением гематологии (в 38% образцов смывов) и хирургическими отделениями (в 30% образцов смывов).

В рамках мониторинга было проведено полногеномное секвенирование 18 изолятов *Staphylococcus aureus* и 5 изолятов *Staphylococcus epidermidis*, выделенных от пациента стационара и одного изолята *Staphylococcus aureus* из смыва с объекта внутрибольничной среды. Сопоставление аллельных профилей исследуемых изолятов с известными профилями из международной базы данных показало, что штаммы *Staphylococcus aureus* относились к шести различным сиквенс-типам (ST-5, ST-7, ST-8, ST-22, ST-30 и ST-5555) (табл. 1). Один из штаммов имел новый аллельный профиль. На сегодня ему присвоен номер ST5555. Новый сиквенс-тип был выделен из раневого содержимого от пациента хирургического отделения с флегмоной и не содержал ген *mecA*. Изоляты *Staphylococcus epidermidis* относились к 4 сиквенс-типам (ST-2, ST-22; ST-59 и ST-786).

Среди изученных нами MRSA-штаммов были обнаружено 8 spa-типов: t008, t021, t091, t1062, t1544, t223, t4573, t12437. Spa-типирование

обладает большей разрешающей способностью по сравнению с MLST. На 22 марта 2020 г. международная база MLST насчитывает 5964 сиквенс-типов, а в базе spa-типов уже 19 316 вариантов. Внутри одного сиквенс-типа может быть несколько spa-типов. В нашей выборке из 19 изолятов *Staphylococcus aureus*, шесть относились к одному сиквенс-типу ST-22. Если ориентироваться только на MLST, то можно предположить наличие эпидемиологической связи между образцами. Однако эти шесть изолятов относились к трем различным spa-типам (t223, t4573 и t12437). Кроме того, они имели разный профиль генов, ассоциированных с факторами патогенности стафилококков, и разный плазмидный профиль. Таким образом, при изучении эпидемиологии стафилококков в пределах одного стационара ориентироваться только на данные MLST недостаточно. Необходимо использовать полногеномное секвенирование или комбинацию методов типирования. При этом MLST остается прекрасным инструментом для изучения эпидемиологии на глобальном уровне.

Наибольшее количество изученных изолятов *Staphylococcus aureus* относилось к восьмому сиквенс-типу, spa типу t008 с SCCmec-кассетой IV типа. Определяющим признаком MRSA является стафилококковая кассета *mecS* (SCCmec), расположенная на хромосоме. Это мобильный генетический элемент, содержащий детерминанту устойчивости к β -лактамам, – ген *mecA*. Появление устойчивых к метицилину стафилококковых линий происходит из-за приобретения и вставки элемента SCCmec в хромосому восприимчивых штаммов. Элементы SCCmec очень разнообразны по своей структурной организации и генетическому содержанию и классифицированы по типам и подтипам. Для всех секвенированных MRSA-штаммов была определена SCCmec-кассета IV типа за исключением одного изолята, выделенного из содержимого абсцесса кожи. В этом случае была идентифицирована SCCmec-кассета V типа.

Важной мишенью для молекулярно-биологического мониторинга являются гены, ассоциированные с факторами патогенности стафилококков. Появление штаммов возбудителя, имеющих определенные острова патогенности, может быть ассоциировано с более тяжелыми эпидемиологическими последствиями. Выявленный в нашем исследовании спектр генов, ассоциированных с факторами патогенности стафилококков, представлен в таблице 1. Обнаружены изоляты с различными генами токсинов, в том числе семь образцов с геном белка токсического шока (tst). Выявлено 2 изолята с геном, кодирующим лейкоцидин Пантон-Валентина (PVL). Оба обнаруженных изолята были метициллинрезистентными.

Таким образом, в результате мониторинга метициллинрезистентных штаммов стафилококка с помощью молекулярно-биологических методов

Таблица 1. Характеристики изолятов *Staphylococcus aureus*
Table 1. Characteristics of *Staphylococcus aureus* isolates

Сиквен-тип Sequence type	№ образца Item No.	Биологический материал/ источник Biological material/ source	Спа-типирование Spa-types	Гены, ассоциированные с факторами патогенности стафилококков Genes associated with pathogenic factors of staphylococci	Тип стафилококковой кассеты mec Types of Staphylococcal cassette mec
ST-8	1	Раневое отделяемое Wound fluid	t008	aur, hlgA, hlgB, hlgC, lukD, lukE, sak, scn, sea, splA, splB, splE	SCCmec type IV
	2				
	3	Содержимое абсцесса мягких тканей Soft tissue abscess content			
	4	Кровь из периферической вены Peripheral vein blood			
	5				
	6	Центральный венозный катетер Central venous catheter			
	7	Смыв с дверцы шкафа с расходным материалом Cabinet door swab sample			
	8	Мазок с эндопротеза тазобедренного сустава Hip implant swab sample			
ST22	9	Кровь из периферической вены Peripheral vein blood	t223	aur, hlgA, hlgB, hlgC, sak, scn, seg, sei, sem, sen, seo, seu, tst	SCCmec type IV
	10	Содержимое абсцесса мягких тканей Soft tissue abscess contents	t4573	aur, hlgA, hlgB, hlgC, lukF-PV, lukS-PV, sak, scn, seg, sei, sem, sen, seo, seu	
	11	Кровь Blood	t12437	aur, hlgA, hlgB, hlgC, sak, scn, seg, sei, sem, sen, seo, seu, tst	
	12	Отделяемое послеоперационной раны мягких тканей Postoperative soft tissue abscess	t12437		
	13	Мазок из носа Nasal swab	t223	aur, hlgA, hlgB, hlgC, lukD, lukE, sak, scn, sea, seg, sei, sem, sen, seo, seu, splA, splB, splE, tst	
	14	Мазок из зева Throat swab	t223		
ST-30	15	Содержимое абсцесса мягких тканей Soft tissue abscess contents	t021	aur, hlgA, hlgB, hlgC, lukF-PV, lukS-PV, sak, scn, seg, sei, sem, sen, seo, seu, splE	SCCmec type V
	16	Кал Feces	t021	aur, hlgA, hlgB, hlgC, sak, scn, sea, seg, sei, sem, sen, seo, seu, splE, tst	I
ST-5	17	Отделяемое послеоперационной раны мягких тканей Postoperative soft tissue abscess content	t1062	aur, hlgA, hlgB, hlgC, lukD, lukE, sak, scn, seg, sei, sem, sen, seo, sep, seu, splA, splB, tst	
ST7	18	Протез клапана митральный Mitral valve prosthesis	t091	aur, hlgA, hlgB, hlgC, lukD, lukE, sak, scn, sep, splA, splB, splE	
ST-5555	19	Содержимое флегмоны Cellulitis content	t1544	aur, hlgA, hlgB, hlgC, lukD, lukE, sak, scn, seb, seg, sei, sem, sen, seo, seu, splA, splE	

в многопрофильном стационаре Москвы в течение одного года получены следующие результаты:

1. ДНК метициллинрезистентных стафилококков выявлена в 6,3% образцов крови от пациентов с признаками инфекции и в 42,4% образцов смывов с объектов внутрибольничной среды. Из них ДНК MRSA только в 1,7% образцов крови от пациентов с признаками инфекции и в 3,6% образцов смывов.
2. Результаты ПЦР-исследования образцов смывов показали, что ДНК метициллинрезистентных стафилококков выявляли чаще в отделениях реанимации и интенсивной терапии по сравнению с отделением гематологии и хирургическими отделениями ($p < 0,001$).
3. Изученные изоляты *Staphylococcus aureus* относились к шести различным сиквенс-типам (ST-5, ST-7, ST-8, ST-22, ST-30 и ST-5555) и восьми spa-типам (t008, t021, t091, t1062, t12437, t1544, t223, t4573). В результате мониторинга обнаружен изолят с новым аллельным профилем. На сегодня ему присвоен номер ST5555. Изученные изоляты *Staphylococcus epidermidis* относились к 4 сиквенс-типам (ST-2, ST-22; ST-59 и ST-786).
4. Преобладающим типом стафилококковой кассеты mec была SCCmec-кассета IV типа.
5. Обнаружены изоляты с различным профилем генов стафилококковых энтеротоксинов, в том числе с генами белков, ассоциированных с синдромом токсического шока и некротизирующей пневмонией.

Изучение эпидемиологии стафилококков необходимо не только для эффективного инфекционного контроля, но и для наблюдения за эволюцией вида. Молекулярное типирование незаменимо в контроле распространения потенциально высокопатогенных и устойчивых клонов. С появлением секвенирования нового поколения повышенный интерес в клинической микробиологии вызывает типирование на основе полногеномного секвенирования.

В нашем исследовании наибольшее количество изученных изолятов *Staphylococcus aureus* относилось к восьмому сиквенс-типу, spa типу t008 с SCCmec-кассетой IV типа. Это согласуется с литературными данными. *Staphylococcus aureus* ST-8, spa тип t008 широко распространен в России и во всем мире [11]. Исследование 62 MRSA-изолятов в 2002–2006 гг., выделенных от хирургических больных клиник Москвы, показало, что более 80% изолятов относились к ST-8 с IV типом SCCmec кассеты [12]. Зарегистрирован случай смерти от внебольничного метициллинрезистентного *S. aureus* ST8/SCCmecIV [13].

Особое внимание вызывает анализ течения инфекционных осложнений, связанных с определенными сиквенс-типами, или наличием того или иного гена, ассоциированного с факторами патогенности. Известно, что PVL способен вызывать тканевый некроз и тяжелую некротизирующую пневмонию [14,15]. В нашем исследовании были обнаружены 2 изолята с геном, кодирующим PVL. Особое опасение вызывает тот факт, что эти штаммы являлись метициллинрезистентными. Учитывая данные об ассоциации штаммов PVL с некротизирующей пневмонией, необходимо проведение мероприятий, направленных на ограничение распространения подобных форм метициллинрезистентных стафилококков. Данных, полученных в результате наших экспериментов на сегодня, недостаточно для связи определенных сиквенс-типов метициллинрезистентных штаммов стафилококков или наличия определенных генов факторов патогенности с тяжестью течения инфекционных осложнений. Однако созданная база с данными по молекулярно-биологическим характеристикам выделенных штаммов может служить вспомогательным инструментом для проведения дальнейших эпидемиологических исследований.

Выводы

1. В исследуемый период мониторинга ДНК метициллинрезистентных коагулазонегативных стафилококков выявлялась чаще, чем ДНК MRSA.
2. В течение года в стационаре циркулировали как минимум 6 различных сиквенс-типов и 8 spa-типов *Staphylococcus aureus* и 4 сиквенс-типа *Staphylococcus epidermidis*, что говорит об отсутствии гомогенной эпидемиологической картины.
3. Обнаружены метициллинрезистентные золотистые стафилококки с генетическими детерминантами, являющимися маркером патогенности клинических изолятов.
4. При изучении эпидемиологии стафилококков в пределах одного стационара ориентироваться только на данные MLST недостаточно. Необходимо использовать полногеномное секвенирование или комбинацию методов для типирования.
5. В связи с высокой частотой обнаружения ДНК метициллинрезистентных штаммов и выявлением эпидемиологически значимых генетических линий стафилококков необходимо проведение регулярного мониторинга и внедрение современных молекулярно-биологических методов для быстрой и точной идентификации микроорганизмов в биологическом материале и смывах.

Литература

1. Yahav D., Shaked H., Goldberg E., et al. Time trends in *Staphylococcus aureus* bacteremia, 1988–2010, in a tertiary center with high methicillin resistance rates // *Infection*. 2017. 45. P. 51–57.
2. Olearo F., Albrich W.C., Vernaz N., et al. *Staphylococcus aureus* and methicillin resistance in Switzerland: regional differences and trends from 2004 to 2014 // *Swiss Med Wkly*. 2016. Sep 15; 146:w14339. eCollection 2016.

3. Jaganath D., Jorakate P., Makprasert S., et al. *Staphylococcus aureus* Bacteremia Incidence and Methicillin Resistance in Rural Thailand, 2006–2014. // *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2018. Vol. 99, Issue 1. P. 155–163.
4. Хохлова О.Е., Перянова О.В., Боброва О.П. и др. Молекулярно-генетическая особенность метициллин-резистентных *Staphylococcus aureus* (MRSA) – возбудителей гнойно-воспалительных заболеваний у онкологических больных. // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии (ЖМЭИ)*. 2017. 6. С. 15–20.
5. Романов А.В., Дехнич А.В., Сухорукова М.В. и др. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Staphylococcus aureus* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН» в 2013–2014. // *КМАХ*. 2017. № 1.
6. Дехнич А.В. Терапия нозокомиальных стафилококковых инфекций в России – время менять стереотипы. // *Врач*. 2010. 10. С. 18–22.
7. Кузьменков А. Ю., Трушин И. В., Авраменко А. А. и др. AMRmap: интернет-платформа мониторинга антибиотикорезистентности. // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2017. Т.19, №2. С. 84–90.
8. Zankari E., Hasman H., Cosentino S., et al. Identification of acquired antimicrobial resistance genes. // *J Antimicrob Chemother*. 2012. 67, 11. P. 2640–2644.
9. Carattoli A., Zankari E., Garcia-Fernandez A., et al. PlasmidFinder and pMLST: in silico detection and typing of plasmids. // *Antimicrob Agents Chemother*. 2014. 58, 7. P.3895–903.
10. Bartels M.D., Petersen A., Worning P., et al. Comparing whole-genome sequencing with Sanger sequencing for spa typing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. // *J. Clin. Microbiol*. 2014. 52, 12. P.4305–8.
11. Романов А. В., Дехнич А. В., Эйдельштейн М. В. Молекулярная эпидемиология штаммов *Staphylococcus aureus* в детских стационарах России // *КМАХ*. 2012. №3. – С.201–208.
12. Афанасьев М. В., Каракашев С. В., Ильина Е. Н., и др. Молекулярно-генетическая характеристика метициллинустойчивых штаммов *Staphylococcus aureus*, выделенных в стационарах Москвы. // *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология*. 2010.2.С.20–24.
13. Ishitobi N., Wan T.W., Khokhlova O.E., et al. Fatal case of ST8/SCCmecIV community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in Japan. *New Microbes New Infect*. 2018. 26. P. 30–6.
14. Morgan M.S. Diagnosis and treatment of Pantón–Valentine leukocidin (PVL)-associated staphylococcal pneumonia. // *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2007. Vol. 30, №4. P. 289–296.
15. Labandeira-Rey M., Couzon F., Boisset S. *Staphylococcus aureus* Pantón–Valentine Leukocidin Causes Necrotizing Pneumonia // *Science* 23. 2007. P 1130–1133.

References

1. Yahav D., Shaked H., Goldberg E., et al. Time trends in *Staphylococcus aureus* bacteremia, 1988–2010, in a tertiary center with high methicillin resistance rates. *Infection*. 2017; 45: 51–57. doi:10.1007/s15010-016-0919-6.
2. Olearo F., Albrich W.C., Vernaz N., et al. *Staphylococcus aureus* and methicillin resistance in Switzerland: regional differences and trends from 2004 to 2014. *Swiss Med Wkly*. 2016; Sep 15; 146:w14339. eCollection 2016. doi: 10.4414/smw.2016.14339.
3. Jaganath D., Jorakate P., Makprasert S., et al. *Staphylococcus aureus* Bacteremia Incidence and Methicillin Resistance in Rural Thailand, 2006–2014. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2018; 99 (1): 155–163. doi: https://doi.org/10.4269/ajtmh.17-0631.
4. Khokhlova O.E., Peryanova O.V., Bobrova O.P., et al. Molecular and genetic features of the methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) – causative agents of purulent diseases at cancer patients (ZHMEI). 2017; 6:15–20 (In Russ). doi: 10.36233/0372-9311-2017-6-15-20.
5. Romanov A.V., Dekhnic A.V., Sukhorukova M.V., et al. Antimicrobial resistance of nosocomial *Staphylococcus aureus* isolates in Russia: results of multicenter epidemiological study «МАРАФОН» 2013-2014 CMAС. 2017; 1 (In Russ).
6. Dekhnic A. Therapy for nosocomial staphylococcal infections in Russia: it is time to change stereotypes *Vrach*. 2010; 10: 18–22.
7. Kuzmenkov A.Yu., Trushin I.V., Avramenko, et al. AMRmap: an online platform for monitoring antibiotic resistance CMAС. 2017; 19 (2): 84–90. (In Russ)
8. Zankari E., Hasman H., Cosentino S., et al. Identification of acquired antimicrobial resistance genes. *J Antimicrob Chemother*. 2012; 67(11):2640–2644. doi: 10.1093/jac/dks261.
9. Carattoli A., Zankari E., Garcia-Fernandez A., et al. Plasmid Finder and pMLST: in silico detection and typing of plasmids. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014; 58(7):3895–903. doi: 10.1128/AAC.02412-14.
10. Bartels M.D., Petersen A., Worning P., et al. Comparing whole-genome sequencing with Sanger sequencing for spa typing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J. Clin. Microbiol*. 2014; 52(12):4305–8. doi: 10.1128/JCM.01979-14.
11. Romanov A.V., Dekhnic A.V., Edelstein M.V. Molecular epidemiology of *Staphylococcus aureus* in Russian pediatric hospitals CMAС 2012; 3: 201–208. (In Russ)
12. Afanasyev M.V., Karakashev S.V., Il'ina E.N., et al. Molecular genetic characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates recovered from Moscow clinics. *Molecular Genetics, Microbiology and Virology*. 2010; 2: 20–24 (In Russ).
13. Ishitobi N., Wan T.W., Khokhlova O.E., et al. Fatal case of ST8/SCCmecIV community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in Japan. *New Microbes New Infect*. 2018; 26: 30–6. doi: 10.1016/j.nmni.2018.08.004.
14. Morgan M.S. Diagnosis and treatment of Pantón–Valentine leukocidin (PVL)-associated staphylococcal pneumonia. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2007;30(4):289–296. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2007.04.019.
15. Labandeira-Rey M., Couzon F., Boisset S. *Staphylococcus aureus* Pantón–Valentine Leukocidin Causes Necrotizing Pneumonia. *Science* 23. 2007:1130–1133. doi: 10.1126/science.1137165.

Об авторах

- **Татьяна Сергеевна Скачкова** – научный сотрудник отдела молекулярной диагностики и эпидемиологии ЦНИИ эпидемиологии, 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а. +7(495) 974-96-46 (доб.2247), skachkova@inbox.ru. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1924-6521.
- **Михаил Николаевич Замятин** – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии НМХЦ им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия. ZamyatinMN@pirogov-center.ru. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2072-7798.
- **Оксана Анатольевна Орлова** – д. м. н., начальник отдела эпидемиологии, врач-эпидемиолог НМХЦ им. Н. И. Пирогова; ведущий научный сотрудник лаборатории инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, ЦНИИ эпидемиологии. +7 (499) 464-03-03 (доб.2546), oksana_orlova@bk.ru. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0556-1822.
- **Наталья Александровна Юмцунова** – помощник врача-эпидемиолога НМХЦ им. Н. И. Пирогова. +7 (499) 464-03-03 (доб. 2111), nayum@mail.ru. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0910-2615.
- **Наталья Николаевна Лашенкова** – врач-бактериолог бактериологической лаборатории НМХЦ им. Н. И. Пирогова. lashenkovann@pirogov-center.ru.
- **Валерия Сергеевна Фомина** – к. м. н., начальник службы клинической лабораторной диагностики НМХЦ им. Н. И. Пирогова. FominaVS@pirogov-center.ru. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4248-5021.
- **Виталий Геннадьевич Гусаров** – к. м. н., заведующий отделением анестезиологии-реанимации (интенсивной терапии) НМХЦ им. Н. И. Пирогова. gusarov1974@mail.ru. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2900-1459.
- **Юлия Владимировна Михайлова** – заведующая лабораторией молекулярных механизмов антибиотикорезистентности ЦНИИ эпидемиологии, 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а. yulka_ivashka@mail.ru.
- **Андрей Александрович Шеленков** – старший научный сотрудник лаборатории молекулярных механизмов антибиотикорезистентности ЦНИИ эпидемиологии, 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а. fallandar@gmail.com. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7409-077X.
- **Елена Николаевна Головешкина** – к. б. н., заведующая лабораторией молекулярной диагностики и эпидемиологии инфекций органов репродукции ЦНИИ эпидемиологии, 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а. goloveshkina@cmd.su. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0536-2874.
- **Василий Геннадьевич Акимкин** – академик РАН, д. м. н., профессор, директор ЦНИИ эпидемиологии, 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4228-9044.

Поступила: 18.11.2020. Принята к печати: 25.01.2021.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Tatyana S. Skachkova** – researcher of Department of molecular diagnostics and epidemiology, Central Research Institute of Epidemiology, 3a st. Novogireevskaya, Moscow, 111123, Russia. +7 (495) 974-96-46 (доб. 2247), skachkova@inbox.ru. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1924-6521.
- **Mikhail N. Zamyatin** – Dr. Sci. (Med.), Professor of Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow, Russia. ZamyatinMN@pirogov-center.ru. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2072-7798.
- **Oksana A. Orlova** – Dr. Sci. (Med.), Head of the Epidemiology Department, Doctor-Epidemiologist, Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow, Russia; researcher, Laboratory of hospital infections, Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia. +7 (499) 464-03-03 (2546), oksana_orlova@bk.ru. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0556-1822.
- **Natalya A. Yumtsunova** – epidemiologist assistant, Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow, Russia. +7 (499) 464-03-03 (2111), nayum@mail.ru. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0910-2615
- **Natalya N. Lashenkova** – bacteriologist of the bacteriological laboratory, Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow, Russia. lashenkovann@pirogov-center.ru.
- **Valeria S. Fomina** – Cand. Sci. (Med.), Head of Clinical Laboratory Diagnostics Service, Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow, Russia. FominaVS@pirogov-center.ru. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4248-5021
- **Vitaliy G. Gusarov** – Cand. Sci. (Med.), Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow, Russia. gusarov1974@mail.ru. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2900-1459.
- **Yuliya V. Mikhaylova** – Head of laboratory of molecular mechanisms of antibiotic resistance, Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia. yulka_ivashka@mail.ru.
- **Andrey A. Shelonkov** – researcher, Laboratory of Molecular Mechanisms of Antibiotic Resistance of Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia. fallandar@gmail.com. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7409-077X.
- **Elena N. Goloveshkina** – Cand. Sci. (Biol.), Head of Laboratory for Molecular Diagnostic and Epidemiology of Reproductive Tract Infections of Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia. goloveshkina@cmd.su. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0536-2874.
- **Vasily G. Akimkin** – Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Director of Central Research Institute for Epidemiology, Moscow, Russia.
- ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-4228-9044.

Received: 18.11.2020. Accepted: 25.01.2021.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-1-51-59>

Анализ результатов мониторинга арбовирусных инфекций на территории Волгоградской области в 2019 г.

А. О. Негоденко*¹, Е. В. Молчанова¹, Д. Р. Прилепская¹, П. Ш. Коновалов²,
О. А. Павлюкова², Е. А. Скрынникова², И. В. Карунина³, В. К. Фомина¹,
Н. В. Бородай¹, Д. Н. Лучинин¹

¹ ФКУЗ Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт
Роспотребнадзора

² ГБУЗ «Волгоградский областной центр крови»

³ ГБУ ВО «Волгоградская областная ветеринарная лаборатория»

Резюме

Актуальность. Природно-климатические условия, разнообразие видового состава членистоногих и позвоночных животных обуславливают возможность циркуляции арбовирусов на территории Волгоградской области. Существование природных очагов одних арбовирусных инфекций и возможность формирования других предполагает необходимость проведения ежегодного мониторинга возбудителя арбовирусных заболеваний. **Цель исследования** – оценка результатов мониторинга арбовирусных инфекций на территории Волгоградской области в 2019 г. **Материалы и методы:** методом иммуноферментного анализа было исследовано 806 образцов сыворотки крови доноров, 44 пробы сыворотки крови от лихорадящих больных людей, 300 проб сыворотки крови лошадей и 94 пула кровососущих комаров. **Результаты.** В 140 пробах сывороток крови доноров (17,4%) из 806 были обнаружены антитела к возбудителю лихорадки Западного Нила (в 35 (4,3%) – IgM, в 105 (13,0%) – IgG), в 7 (2,2%) из 319 выявлены антитела к вирусу Крымской геморрагической лихорадки (в 4 (1,3%) – IgM, в 3 (0,9%) – IgG), в 7 (2,9%) из 240 – Ig G к вирусам Калифорнийской серогруппы. Специфические иммуноглобулины к вирусам Синдбис, Батаи и Укунииemi в исследуемых образцах не обнаружены. Наибольший процент положительных проб с наличием IgG и IgM к вирусу Западного Нила был выявлен среди жителей г. Волгограда (61 из 240, 25,4%) и г. Волжского (25 из 100, 25,0%). При изучении 44 сывороток крови лихорадящих больных в одной пробе (2,3%) были обнаружены иммуноглобулины класса М к вирусу Синдбис, в двух пробах (4,5%) – к вирусам Калифорнийской серогруппы. В 84 (28,0%) из 300 образцов сыворотки крови сельскохозяйственных животных (лошадей) были выделены специфические иммуноглобулины к вирусу Западного Нила. При исследовании 94 пулов кровососущих комаров антиген вируса Западного Нила выявлен в 14 (14,9%), вируса Синдбис – в одной пробе (1,0%), вируса Батаи – в четырех пробах (4,2%). **Выводы.** Результаты мониторинга свидетельствуют о продолжающейся активной циркуляции вирусов Западного Нила и Крымской геморрагической лихорадки на территории Волгоградской области, и, кроме того, обнаружение вирусов Синдбис, Батаи и Калифорнийской серогруппы обуславливает необходимость дальнейшего изучения вероятной роли последних в инфекционной патологии населения.

Ключевые слова: мониторинг, арбовирусы, антиген, антитела, вирус Западного Нила, Синдбис, Батаи, Калифорнийская серогруппа

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Негоденко А.О., Молчанова Е.В., Прилепская Д.Р. и др. Анализ результатов мониторинга арбовирусных инфекций на территории Волгоградской области в 2019 г. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2021;20(1): 51–59. [https://doi: 10.31631/2073-3046-2021-20-1-51-59](https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-1-51-59).

Analysis of the Results of Monitoring Arbovirus Infections in the Volgograd Region in 2019

AO Negodenko**¹, EV Molchanova¹, DR Prilepskaya¹, PSh Konovalov², OA Pavlyukova², EA Skrynnikova², IV Karunina³, VK Fomina¹, NV Boroday¹, DN Luchinin¹

¹Volgograd Plague Control Research Institute

²Volgograd Regional Center of Blood

³Volgograd Regional Veterinary Laboratory

* Для переписки: Негоденко Анастасия Олеговна, научный сотрудник Волгоградского научно-исследовательского противочумного института, 400131, Волгоград, ул. Голубинская, 7. (8442) 37-37-74, vari2@sprint-v.com.ru. ©Негоденко А.О. и др.

** For correspondence: Negodenko Anastasia Olegovna, researcher of Volgograd Plague Control Research Institute, Golubinskaya st., 7, Volgograd, 400131, Russia. (8442) 37-37-74, vari2@sprint-v.com.ru. ©Negodenko AO et al.

Abstract

Relevance. Natural and climatic conditions, a variety of species composition of arthropods and vertebrates determine the possibility of circulation of arboviruses in the Volgograd region. The existence of natural foci of some arbovirus infections and the possibility of the formation of others suggests the need for annual monitoring of the causative agents of arbovirus diseases. **Aim.** Evaluation of the results of monitoring of arbovirus infections in the Volgograd region in 2019.

Materials and methods: 806 blood serum samples from donors, 44 blood serum samples from febrile sick people, 300 blood serum samples from horses and 94 pools of blood-sucking mosquitoes were examined by immunofluorescence analysis. **Result** of the study of serum samples from donors in the Volgograd region, in 140 (17.4%) of 806 were found to have antibodies to the pathogen of West Nile fever (in 35 (4.3%) – IgM, in 105 (13.0%) – IgG), in 7 (2.2%) of 319 – to the Crimean hemorrhagic fever virus (in 4 (1.3%) – IgM, in 3 (0.9%) – IgG), and in 7 (2.9%) of 240 – IgG to the viruses of the California serogroup. Specific antibodies against viruses of Sindbis, Batai and Uukuniemi in the samples was not detected. The largest number of positive samples with the presence of IgG and IgM to the West Nile virus was found among residents of Volgograd (61 out of 240, 25.4%) and Volzhsky (25 out of 100, 25, 0%). Among 44 blood serums of febrile patients, 1 sample (2.3%) was found to contain an antigen of the Sindbis virus, and 2 samples (4.5%) – antigens California serogroup viruses. Specific immunoglobulins against West Nile virus were detected in 84 (28%) of 300 blood serums of farm animals (horses). In the study of 94 samples of field material (blood-sucking mosquitoes), West Nile virus antigen was detected in 14 (14.9%), Sindbis virus – in one sample (1.0%), Batai virus – in four samples (4.2%). **Conclusions:** the obtained results, along with the circulation of West Nile virus and Crimean hemorrhagic fever virus in the Volgograd region, indicate the presence of Sindbis, Batai and California serogroup viruses and necessitate further study of their role in the infectious pathology of the population.

Keywords: monitoring, arboviruses, antigen, antibodies, West Nile virus, Sindbis, Batai, California serogroup

For citation: Negodenko AO, Molchanova EV, Prilepskaya DR et al. Analysis of the Results of Monitoring Arbovirus Infections in the Volgograd Region in 2019. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2021;20(1): 51–59 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-1-51-59>.

Введение

Арбовирусные лихорадки, передающиеся кровососущими насекомыми, представляют собой значимую проблему для здравоохранения во всем мире [1]. Более 100 арбовирусов способны вызывать заболевание у человека [2]. Лихорадка Западного Нила (ЛЗН) является одной из актуальных для Волгоградской области арбовирусных инфекций [3–5]. Кроме вируса Западного Нила (ВЗН) на территории региона циркулирует возбудитель Крымской геморрагической лихорадки (КГЛ) [6].

Симптоматические проявления, аналогичные ЛЗН, характерны для лихорадок Усуту, Семлики, Синдбис, Инко, Тягиня, Укуниemi, а клиническая картина КГЛ схожа с таковой лихорадок Батаи и Бханджа, возбудителями которых являются одноименные вирусы [3,7].

Природно-климатические условия, разнообразие видового состава членистоногих и позвоночных животных обуславливают возможность распространения различных арбовирусов на территории Волгоградской области. В результате энтомолого-эпизоотологического обследования, которое проводилось в отдельные годы (2006 и 2018 гг.), были выявлены антигены вирусов ЛЗН, КГЛ, Синдбис, Батаи, Укуниemi и Калифорнийской серогруппы (КСГ) [8,9].

Одним из показателей, подтверждающих циркуляцию арбовирусов на определенной территории, является наличие антител к возбудителю арбовирусной инфекции в сыворотках крови людей, проживающих в этом регионе, и в сыворотках крови маркерных видов животных. Ранее при серологическом исследовании у жителей Волгоградской области были обнаружены

специфические иммуноглобулины к вирусам ЛЗН, Синдбис, Укуниemi и КСГ [10].

Колебания климатических условий, изменение численности носителей и переносчиков арбовирусов, повышение их активности и степени инфицированности могут способствовать увеличению эпидемического потенциала существующих природных очагов арбовирусных инфекций и формированию новых, что обуславливает необходимость проведения ежегодного мониторинга возбудителей арбовирусных инфекций на территории Волгоградской области.

Цель исследования – оценка результатов мониторинга арбовирусных инфекций на территории Волгоградской области в 2019 г.

Материалы и методы

В 2019 г. было исследовано 94 пула (2820 экземпляров) кровососущих комаров, 806 образцов сыворотки крови доноров, 44 пробы сыворотки крови от лихорадящих больных людей и 300 проб сыворотки крови лошадей методом иммуноферментного анализа (ИФА) в соответствии с прилагаемыми к наборам инструкциями. Учет результатов осуществляли при помощи микропланшетного фотометра MultiskanFC (450 нм, программное обеспечение для персонального компьютера Skan It Software) (Thermo Scientific, США).

Исследование сывороток крови

Сыворотки крови доноров, проживающих на территории Волгоградской области, были получены с июля по октябрь 2019 г. из ГБУЗ «Волгоградский областной центр крови». Перед забором материала доноры проходили медицинский

осмотр, где подтверждалось отсутствие признаков инфекционного заболевания.

Сыворотки крови лихорадящих больных с предварительным диагнозом «лихорадка Западного Нила» поступили на исследование в Референс-центр по мониторингу возбудителей лихорадки Западного Нила ФКУЗ «Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора.

Сыворотки крови лошадей, собранные в 25 административных районах Волгоградской области, были получены из ГБУ ВО «Волгоградская областная ветеринарная лаборатория».

Пробы инаktivировали добавлением мертиолята натрия в конечной концентрации 0,01% с дальнейшим прогреванием при 56°C в течение 30 минут.

Образцы крови людей тестировали с использованием наборов Anti-WNV (IgM, IgG), Avidity: Anti-WNV (IgG), Anti-TBE (IgM, IgG), Anti-CCHFV (IgM, IgG), («Euroimmun», Германия); «Биоскрин-Синдбис» «IgM» / «IgG», «Биоскрин-Укуниими» «IgM» / «IgG», «Биоскрин-Батаи» «IgM» / «IgG», «Биоскрин-КСГ» «IgM» / «IgG» (ЗАО БТК «Биосервис», Россия).

Сыворотки крови животных изучали с применением ветеринарных тест-систем ID Screen West Nile Competition Multi-species («ID VET», Франция) и Anti-West Nile Virus Horse (IgG) («Euroimmun», Германия).

Исследование кровососущих насекомых

У насекомых прижизненно определяли видовую принадлежность, формировали в пулы по 30 экземпляров, гомогенизировали в ледяном 0,15M NaCl, гомогенат осветляли центрифугированием при 3000 g в течение 10 мин при 4°C. В дальнейшем исследовали супернатант с помощью тест-систем

«Биоскрин-ВЗН» «AG», «Биоскрин-Синдбис» «AG», «Биоскрин-Батаи» «AG», «Биоскрин-КСГ» «AG» (ЗАО БТК «Биосервис», Россия).

Методы статистической обработки полученных данных

Для статистической обработки данных использовали пакет MS Excel (функции МИН, МАКС, СУММ, СУММЕСЛИ, СРЗНАЧ).

Результаты и обсуждение

Исследование сывороток крови

В результате проведенных исследований образцов крови здоровых людей-доноров, проживающих в 19 административных районах Волгоградской области, в 140 (17,4%) пробах из 806 были обнаружены иммуноглобулины к ВЗН, из которых в 35 пробах (4,3%) выявлены IgM, в 105 (13,0%) – IgG (табл. 1). В образцах с наличием IgM не были обнаружены IgG. В 58 пробах (55,2%), содержащих IgG к ВЗН, индекс относительной avidности (RAI) составлял более 60%, в 47 образцах (44,8%) RAI находился в диапазоне 40–60%. Наибольший процент положительных проб с наличием специфических антител к возбудителю ЛЗН был обнаружен среди жителей г. Волгограда (61 из 240, 25,4%) и г. Волжского (25 из 100, 25,0%). В образцах сывороток крови доноров, проживающих в Светлоярском районе, антитела к ВЗН отсутствовали.

Отметим, что пробы сывороток крови доноров, в которых были обнаружены антитела к ВЗН, исследовали с целью исключения перекрестной реактивности к вирусу клещевого энцефалита (КЭ). Серопозитивность к возбудителю КЭ не была обнаружена.

В результате исследования 319 образцов сывороток крови доноров, проживающих в г. Волгограде

Рисунок 1. Процент серопозитивных к арбовирусам проб сывороток крови доноров Волгоградской области в различных административных районах

Figure 1. Percentage of arbovirus-positive blood serum samples from donors in the Volgograd region from various administrative districts



Таблица 1. Выявление антител к арбовирусам в сыворотках крови доноров Волгоградской области
Table 1. Detection of antibodies to arboviruses in the blood serum of donors in the Volgograd region

Административная территория/ Количество исследованных проб Administrative territory/The number of investigated samples	ЛЗН WNV			КГЛ CCHF		КСГ California Sero- group	Серо- позитив- ность,% Sero- positivity
	Ig M	Ig G	Серопо- зитив- ность,% Sero- positivity	Ig M	Ig G	Ig G	
Клетский район/25 Kletsky district	1	2	12,0	-	-	-	12,0
Суровикинский район/26 Surovikinsky district	1	1	7,7	-	-	-	7,7
Камышинский район/50 Kamyshinsky district	1	4	10,0	-	-	-	10,0
Октябрьский район/24 Octobersky district	1	2	12,5	1	1	-	20,8
Котельниковский район/25 Kotelnikovsky district	0	2	8,0	0	0	-	8,0
Светлоярский район/30 Svetloyarsky district	0	0	0	0	0	-	0
г. Волжский/100 Volzhsky	3	22	25,0	-	-	-	25,0
Дубовский район/30 Dubovskiy district	1	1	6,7	-	-	-	6,7
Городищенский район/30 Gorodishchensky district	0	5	16,7	-	-	-	16,7
Иловлинский район/26 Ilovliinsky district	0	3	11,5	-	-	-	11,5
г. Волгоград/240 Volgograd	14	47	25,4	3	2	7	30,4
Алексеевский район/30 Alekseyevsky district	0	1	3,3	-	-	-	3,3
Нехаевский район/20 Nekhaevsky district	0	2	10,0	-	-	-	10,0
Новоаннинский район/21 Novoanninsky district	1	4	23,8	-	-	-	23,8
Серафимовичский район/24 Serafimovich district	1	3	16,7	-	-	-	16,7
Фроловский район/29 Frolovsky district	1	2	10,3	-	-	-	10,3
Даниловский район/24 Danilovsky district	4	1	20,8	-	-	-	20,8
Кумылженский район/35 Kumylzhensky district	5	1	17,1	-	-	-	17,1
Михайловский район/17 Mikhailovsky district	1	2	17,6	-	-	-	17,6
Количество исследованных проб The number of investigated samples	806			319		240	-
Количество положительных проб The number of positive samples	140			7		7	-
	35	105		4	3		-
% положительных проб The percentage of positive samples	17,4			2,2		2,9	-
	4,3	13,0		1,3	0,9		-

Обозначения: «-» исследование не проводилось
 Legend: "-" the study was not conducted

Таблица 2. Количественное соотношение серопозитивных к ВЗН проб сывороток крови доноров Волгоградской области в зависимости от возраста

Table 2. Quantitative ratio of seropositive to WNV blood serum samples from donors of the Volgograd region depending on age

Возраст доноров The age of the donor	Количество исследованных проб The number of investigated samples	Количество положительных проб The number of positive samples	% положительных проб The percentage of positive samples
18–21	62	8	12,9
22–31	194	35	18
32–41	291	55	18,9
42–51	181	31	17,1
52–61	75	10	13,3
62–71	3	1	–
Всего Total	806	140	17,3

По результатам изучения уровня иммунной прослойки населения определенной территории можно сделать достоверное заключение о степени активности природных очагов и распространенности возбудителя [11].

В серологических скрининговых исследованиях здоровых людей, проведенных в 2012 г. в Волгоградской области, в крови 28,8% лиц были выявлены IgG к ВЗН. В том же году в регионе было зарегистрировано 210 случаев заболевания ЛЗН. В 2013 г. процент доноров, имевших в крови антитела к ВЗН, составлял от 10,5 до 14,0% в зависимости от района проживания; число зарегистрированных случаев заболевания ЛЗН среди населения Волгоградской области равнялось 49 [12]. В 2018 г. в 16,6% проб крови доноров были обнаружены специфические иммуноглобулины. Лихорадка Западного Нила была диагностирована у 28 больных Волгоградской области [10]. В результате настоящей работы в 17,4% образцов были обнаружены иммуноглобулины к ВЗН, что близко показателю 2018 г. и предполагает аналогичный уровень заболеваемости ЛЗН. Однако в 2019 г. было зарегистрировано 12 случаев ЛЗН, что в 2,3 раза меньше чем в 2018 г.

Определение уровня avidности антител класса G помогает установить давность перенесенного заболевания [13]. Выявление в 58 (55,2%) пробах высокоавидных IgG к ВЗН, свидетельствует о перенесенной в прошлом или персистирующей инфекции. В 47 (44,8%) образцах сывороток крови показатель avidности антител находился в интервале 40–60%, что говорит о поздней стадии первичной инфекции или недавно перенесенном заболевании.

Между представителями семейства *Flaviviridae* известно наличие выраженных антигенных связей. При проведении серодиагностики следует учитывать возможность перекрестных положительных реакций между возбудителями флавивирусных инфекций

комплекса японского энцефалита [14–16]. Несмотря на то, что Волгоградская область считается неэндемичной по КЭ из-за отсутствия природных условий для циркуляции его возбудителя, регистрируются единичные случаи заболевания, в основном связанные с инфицированием людей на других территориях [17]. В связи с этим в настоящей работе пробы сывороток крови доноров, в которых были обнаружены антитела к ВЗН, проверяли на перекрестную реактивность к вирусу КЭ. В результате ни один образец не был серопозитивен к вирусу КЭ.

Известно, что лошади относятся к индикаторным (маркерным) видам, по уровню инфицированности и напряженности специфического иммунитета которых можно судить об активности природного очага ВЗН. В результате исследования в пробах крови, полученных от животных из 25 административных районов Волгоградской области, были обнаружены специфические антитела к ВЗН. Процент серопозитивных образцов равнялся 28,0%, что близко показателю 2018 г. (26,0%). Отсутствие специфических иммуноглобулинов в образцах сывороток крови лошадей из Кумылженского, Серафимовичского, Клетского, Среднеахтубинского и Котовского районов требует дальнейшего изучения.

В 2019 г. был отмечен рост уровня заболеваемости КГЛ в субъектах Южного и Северо-Кавказского федеральных округов по сравнению с 2017–2018 гг. В Волгоградской области было зарегистрировано 7 случаев заболевания КГЛ (один закончился летальным исходом), что в 1,3 раза превысило среднемноголетний уровень [18]. В связи с этим образцы сывороток крови доноров, проживающих в южных административных районах Волгоградской области, исследовали на наличие антител к вирусу КГЛ. Процент проб, содержащих специфические иммуноглобулины к вирусу КГЛ, равнялся 2,2%. Данный показатель примерно равен уровню иммунной прослойки населения Ставропольского края (2,4%) [19].

Таблица 3. Выявление антител к ВЗН в сыворотках крови лошадей Волгоградской области
Table 3. Detection of antibodies to WNV in the blood serum of horses in the Volgograd region

Административная территория/ Количество исследованных проб Administrative territory/ The number of investigated samples	Количество положительных проб The number of positive samples	% положительных проб The percentage of positive samples
Котельниковский район/17 Kotelnikovsky district	11	64,7
Октябрьский район/10 Octobersky district	3	30,0
Чернышковский район/10 Chernyshkovsky district	2	20,0
Светлоярский район/42 Svetloyarsky district	15	35,7
Суровикинский район/10 Surovikinsky district	2	20,0
г. Волгоград/19 Volgograd	1	5,3
г. Волжский/10 Volzhsky	4	40,0
Среднеахтубинский район/11 Sredneakhtubinsky district	0	0
Городищенский район/10 Gorodischensky district	3	30,0
Клетский район/10 Kletsky district	0	0
Иловлинский район/10 Ilovlinsky district	3	30,0
Камышинский район/10 Kamyshinsky district	6	60,0
Серафимовичский район/10 Serafimovichi district	0	0
Палласовский район/10 Pallasovsky district	5	50,0
Кумылженский район/11 Kumylzhensky district	0	0
Ольховский район/10 Olkhovsky district	2	20,0
Быковский район/10 Bykovsky district	2	20,0
Николаевский район/10 Nikolaevsky district	10	100
Котовский район/10 Kotovsky district	0	0
Нехаевский район/10 Nekhaevsky district	2	20,0
Новоаннинский район/10 Novoanninsky district	1	10,0
Урюпинский район/10 Uryupinsky district	4	40,0
Новониколаевский район/10 Novonikolaevsky district	3	30,0
Еланский район/10 Elansky district	3	30,0
Жирновский район/10 Zhirnovsky district	2	20,0
Количество исследованных проб/300 The number of investigated samples	84	28,0

Арбовирусные инфекции, такие как лихорадка Синдбис, Батаи, Калифорнийский энцефалит (Тягиня, Инко), являются эндемичными для России [7,20]. В целом роль вирусов Синдбис, Укуниемы, Батаи, Инко, Тягиня в инфекционной заболеваемости и формировании популяционного иммунитета населения в настоящий момент мало изучены. Выявленные случаи серопозитивности у здоровых людей (доноров) к данным инфекциям могут свидетельствовать о наличии случаев болезней, протекающих в стертой форме. Обнаружение IgM к вирусам КСГ и Синдбис в сыворотках крови лихорадящих больных людей говорит о том, что эти патогены являлись этиологическими агентами заболеваний. Вместе с тем ни у одного больного Волгоградской области не был зарегистрирован диагноз «лихорадка Синдбис/энцефалит КСГ». Поскольку лабораторная специфическая диагностика на данные инфекции не проводится, подтвержденные случаи заболевания отсутствуют. Следует отметить необходимость выявления вышеперечисленных арбовирусов в группах больных, имеющих схожие с ЛЗН клинические проявления.

Выявление антигенов арбовирусов в кровососущих комарах Волгоградской области говорит о циркуляции этих патогенов на территории региона. Вирусофорность насекомых в 2019 г. была аналогична показателю 2018 г. [9].

Важно отметить, что антиген вируса Синдбис был выявлен в том же пуле комаров, в котором был обнаружен и антиген ВЗН. Так как каждый исследуемый пул насекомых состоял из 30 экземпляров,

скорее всего, вирусы содержали разные особи, однако возможно, что оба патогена находились в одном комаре.

Заключение

Мониторинг возбудителей арбовирусных инфекций на определенной территории включает изучение уровня иммунной прослойки населения, серологическое обследование маркерных видов сельскохозяйственных животных и исследование вирусофорности членистоногих-переносчиков.

В ходе работы отмечена корреляция между полученными нами результатами и данными, опубликованными ранее [3,8,21]. Так, наличие АГ вирусов Синдбис и Батаи в основных переносчиках – кровососущих комарах, антител к вирусам КГЛ и КСГ в сыворотках крови здорового населения (доноров), специфических иммуноглобулинов к вирусам КСГ и Синдбис в сыворотках крови лихорадящих больных говорит о нахождении в регионе вирусов Батаи, Синдбис и комплекса Калифорнийской серогруппы.

Таким образом, полученные результаты, свидетельствуют о продолжающейся активной циркуляции вирусов Западного Нила и Крымской геморрагической лихорадки на территории Волгоградской области и, кроме того, свидетельствуют о нахождении вирусов Синдбис, Батаи и Калифорнийской серогруппы, что обуславливает необходимость дальнейшего изучения вероятной роли последних в инфекционной патологии населения.

Литература

- Pfeffer M., Dobler G. Emergence of zoonotic arboviruses by animal trade and migration. *Parasites Vectors*. 2010. Vol. 3, N1. P. 35–49.
- Karabatsos N. Supplement to International Catalogue of Arboviruses including certain other viruses of vertebrates. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 1978. Vol. 27, N2. P. 372–372.
- Young P.R., Ng L.F.P., Hall R.A., et al. 14 – Arbovirus infection. In: Farrar J., Hotez P.J., Junghans T., editors. *Manson's Tropical Diseases*, 23rd ed. Amsterdam: Elsevier; 2013. P. 129–161. doi: 10.1016/B978-0-7020-5101-2.00015-7.
- Львов Д. К., Дерябин П. Г., Аристова В. А. Атлас распространения возбудителей природно-очаговых вирусных инфекций на территории Российской Федерации. М.: НПЦ ТМГ Минздрава РФ, 2001.
- Львов Д. К., Ковтунов А. И., Яшуков К. Б. и др. Особенности циркуляции вируса Западного Нила (Flaviviridae, Flavivirus) и некоторых других арбовирусов в экосистемах дельты Волги, Волго-Ахтубинской поймы и сопредельных ардных ландшафтах (2000–2002 гг.). // *Вопросы вирусологии*. 2004. № 3. С. 45–51.
- Путинцева Е. В., Алексейчик И. О., Чеснокова С. Н. и др. Результаты мониторинга возбудителя лихорадки Западного Нила в Российской Федерации в 2019 г. и прогноз развития эпидемической ситуации на 2020 г. // *Проблемы особо опасных инфекций*. 2020. № 1. С. 51–60. doi:10.21055/0370-1069-2020-1-51-60.
- Куличенко А. Н., Прислегина Д. А. Крымская геморрагическая лихорадка: климатические предпосылки изменений активности природного очага на юге Российской Федерации. // *Инфекция и иммунитет*. 2019. Т. 9, № 1. С. 162–172. doi: 10.15789/2220-7619-2019-1-162-172.
- Галимзянов Х. М., Василькова В. В., Кантемирова Б. И. и др. Арбовирусные комариные инфекции. // *Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение*. 2016. Т. 4, № 17. С. 29–37.
- Лобанов А. Н., Савченко С. Т., Рукакова Н. В. и др. Эпидемиологические аспекты циркуляции некоторых арбовирусов на территории Волгоградской области. *Материалы расширенного пленума проблемной комиссии «Арбовирус» и научно-практической конференции «Арбовирус и арбовирусные инфекции»; 17–20 Октября 2006. Астрахань. // Арбовирусы и арбовирусные инфекции. М.: 2007; 158–160.*
- Молчанова Е. В., Лучинин Д. Н., Негоденко А. О. и др. Мониторинговые исследования арбовирусных инфекций, передающихся комарами, на территории Волгоградской области // *Здоровье населения и среда обитания*. 2019. Т. 6 № 315. С. 60–66. doi: 10.35627/2219-5238/2019-315-6-60-66.
- Негоденко А. О., Лучинин Д. Н., Коновалов П. Ш. и др. Скрининг маркеров арбовирусных инфекций в образцах сывороток крови здоровых доноров на территории Волгоградской области. // *Инфекция и иммунитет*. 2019. Т. 9, № 5-6. С. 743–749. doi: 10.15789/2220-7619-2019-5-6-743-749.
- Щербакова С. А., Найденова Е. В., Билько Е. А. и др. Выявление специфических антител к арбовирусам в сыворотках крови людей, проживающих на территории Саратовской области // *Проблемы особо опасных инфекций*. 2011. Т. 2, № 108. С. 72–74. doi:10.21055/0370-1069-2011-2(108)-72-74.
- Монастырский М. В., Шестопалов Н. В., Акимкин В. Г. и др. Опыт осуществления эпидемиологического надзора за лихорадкой Западного Нила на территории Волгоградской области. // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2015. Т. 20. № 1. С. 49–55.
- Дрефс Н. М., Антонов В. А., Баркова И. А. и др. Сравнительная характеристика тест-систем, предназначенных для выявления иммуноглобулинов к возбудителю лихорадки Западного Нила. // *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2012. Т. 2. № 42. С. 36–38.
- Sanchini A., Donoso-Mantke O., Papa A. et al. Second international diagnostic accuracy study for the serological detection of West Nile virus infection // *PLOS Neglected Tropical Disease*. 2013 Vol. 7, N 4. P. e2184. doi:10.1371/journal.pntd.0002184.
- Прометной В. И., Водяницкая С. Ю., Веркина Л. М. Дифференциальная серологическая диагностика клещевого вирусного энцефалита и лихорадки Западного Нила на территории Ростовской области. // *Национальные приоритеты России*. 2011. Т. 2 № 5. С. 83–84.
- Дрефс Н. М., Антонов В. А., Баркова И. А. и др. Оптимизация алгоритма лабораторной диагностики лихорадки Западного Нила на территории России. // *Клиническая лабораторная диагностика*. 2013. № 5. С. 50–54.
- Носков А. К., Никитин А. Я., Андаев Е. И. и др. Клещевой вирусный энцефалит в Российской Федерации: особенности эпидемического процесса в период устойчивого спада заболеваемости, эпидемиологическая ситуация в 2016 г., прогноз на 2017 г. // *Проблемы особо опасных инфекций*. 2017. № 1. С. 37–43. doi:10.21055/0370-1069-2017-1-37-43.

19. Волюнкина А. С., Котенев Е. С., Малецкая О. В. и др. Эпидемиологическая ситуация по Крымской геморрагической лихорадке в Российской Федерации в 2019 г. и прогноз на 2020 г. // Проблемы особо опасных инфекций. 2020. № 1. С. 14–20. doi:10.21055/0370-1069-2020-1-14-20.
20. Василенко, Н. Ф., Малецкая, О. В., Ермаков, А. В. и др. Серологический мониторинг арбовирусных инфекций на территории Ставропольского края. // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2013. Т. 8 №1. С. 70–72.
21. Львов Д. К., Клименко С. М., Гайдамович С. Я. Арбовирусы и арбовирусные инфекции. М.: Медицина. 1989.
22. Левкович Е. Н., Карпович Л. Г., Засухина Г. Д. Генетика и эволюция арбовирусов. М.: Медицина. 1971.

References

1. Pfeiffer M, Dobler G Emergence of zoonotic arboviruses by animal trade and migration. *Parasites Vectors*. 2010;3(1):35–49. doi: 10.1186/1756-3305-3-35.
2. Karabatsos N. Supplement to International Catalogue of Arboviruses including certain other viruses of vertebrates. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 1978;27(2):372–372.
3. Young PR, Ng LFP, Hall RA, et al. 14–Arbovirus infection. In: Farrar J., Hotez P.J., Junghans T., editors. *Manson's Tropical Diseases*, 23rd ed. Amsterdam: Elsevier; 2013. P. 129–161. doi: 10.1016/B978-0-7020-5101-2.00015-7
4. Lvov DK, Deryabin PG, Aristova VA Atlas rasprostraneniya vozбудiteley prirodno-ochagovykh virusnykh infektsiy na territorii Rossiyskoy Federatsii. M.: NPTS TMG Minzdrava RF, 2001 (in Russ).
5. Lvov DK, Kovtunov AI, Yashkulov KB, et al. The specificity of circulation of West Nile virus (Flaviviridae, Flavivirus) and of some other arboviruses in the ecosystems of Volga delta, Volga-Akhtuba flood-lands and adjoining arid regions (2000–2002). *Voprosy virusologii*. 2004;3:45–51 (in Russ).
6. Putintseva EV, Alekseychik IO, Chesnokova SN, et al. Results of the West Nile Fever Agent Monitoring in the Russian Federation in 2019 and the Forecast of Epidemic Situation Development in 2020 Problems of Particularly Dangerous Infections. 2020;(1):51–60 (in Russ). doi:10.21055/0370-1069-2020-1-51-60.
7. Kulichenko AN, Prislegina DA Climatic prerequisites for changing activity in the natural Crimean-Congo hemorrhagic fever focus in the South of the Russian Federation. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2019;9(1):162–172 (In Russ.). doi:10.15789/2220-7619-2019-1-162-172.
8. Galimzyanov KhM, Vasilkova VV, Kantemirova BI, et al. Arbovirus mosquito infections. *Infectious diseases: News, Opinions, Training*. 2016;4(17):29–37 (in Russ).
9. Lobanov AN, Savchenko ST, Rusakova NV, et al. Epidemiologicheskiye aspekty tsirkulyatsii nekotorykh arbovirusov na territorii Volgogradskoy oblasti. *Materialy rasshirenogo plenuma problemnoy komissii «Arbovirusy» i nauchno-prakticheskoy konferentsii «Arbovirusy i arbovirusnyye infektsii»; 17–20 Oktyabrya 2006. Astrakhan'. Arbovirusy i arbovirusnyye infektsii*. M.: 2007; 158–160 (in Russ).
10. Molchanova EV, Luchinin DN, Negodenko AO, et al. Monitoring studies of arbovirus infections transmitted by mosquitoes on the territory of the Volgograd region. *Public Health and Life Environment*. 2019;6(315):60–66 (in Russ). doi:10.35627/2219-5238/2019-315-6-60-66.
11. Negodenko AO, Luchinin DN, Kononov PS, et al. A screening for serum markers of arbovirus infections in healthy blood donors from the Volgograd Region. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2019;9(5-6):743–749 (In Russ.). doi:10.15789/2220-7619-2019-5-6-743-749.
12. Shcherbakova SA, Naidenova EV, Bil'ko EA, et al. Detection of Specific Antibodies to Arboviruses in Blood Sera of People Living in the Territory of the Saratov Region. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2011;(2(108)):72–74 (In Russ.). doi:10.21055/0370-1069-2011-2(108)-72-74.
13. Monastyrskiy MV, Shestopalov NV, Akimkin VG, et al. Opyt osushchestvleniya epidemiologicheskogo nadzora za likhoradkoy Zapadnogo Nila na territorii Volgogradskoy oblasti. *Epidemiologiya i infektsionnyye bolezni*. 2015;20(1):49–55 (in Russ).
14. Drefs NM, Antonov VA, Barkova IA, et al. Comparative characteristics of test kits designed to detect immunoglobulins to the West Nile fever agent *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2012;2(42):36–38 (in Russ).
15. Sanchini A, Donoso-Mantke O, Papa A, et al. Second international diagnostic accuracy study for the serological detection of West Nile virus infection. *PLOS Neglected Tropical Disease*. 2013;7(4):e2184. doi:10.1371/journal.pntd.0002184.
16. Prometnoy VI, Vodyanitskaya SYU, Verkina LM. *Differentsial'naya serologicheskaya diagnostika kleshchevogo virusnogo entsefalita i likhoradki Zapadnogo Nila na territorii Rostovskoy oblasti. Natsional'nyye priority Rossii*. 2011;2(5):83–84 (in Russ).
17. Drefs NM, Antonov VA, Barkova IA, et al. The optimization of algorithm of laboratory diagnostic of Western Nile fever in territory of Russia. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2013;5:50–54 (in Russ).
18. Noskov AK, Nikitin AY, Andaev EI, et al. Tick-borne virus encephalitis in the Russian Federation: features of epidemic process in steady morbidity decrease period. *Epidemiological condition in 2016 and the forecast for 2017. Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2017;(1):37–43 (In Russ.). doi:10.21055/0370-1069-2017-1-37-43.
19. Volynkina AS, Kotenev ES, Maletskaya OV, et al. Epidemiological Situation on Crimean-Congo Hemorrhagic Fever in the Russian Federation in 2019 and Forecast for 2020. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2020;(1):14–20 (In Russ.). doi:10.21055/0370-1069-2020-1-14-20.
20. Vasilenko NF, Maletskaya OV, Yermakov AV, et al. Serologicheskii monitoring arbovirusnykh infektsiy na territorii Stavropol'skogo kraya. *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza*. 2013. Т. 8 №1. С. 70–72 (in Russ).
21. Lvov DK, Klimenko SM, Gaydamovich SYA Arbovirusy i arbovirusnyye infektsii. M.: Meditsina. 1989 (in Russ).
22. Levkovich YeN, Karpovich LG, Zasukhina GD *Genetika i evolyutsiya arbovirusov*. M.: Meditsina. 1971 (in Russ).

Об авторах

- **Анастасия Олеговна Негоденко** – научный сотрудник Волгоградского научно-исследовательского противочумного института, 400131, Волгоград, ул. Голубинская, +7 (8442) 37-37-74, vari2@sprint-v.com.ru. ORC ID 0000-0002-0536-6103.
- **Елена Владимировна Молчанова** – старший научный сотрудник Волгоградского научно-исследовательского противочумного института, 400131, Волгоград, ул. Голубинская, +7. (8442) 37-37-74, elenakalinki@yandex.ru. ORC ID 0000-0003-3722-8159.
- **Диана Ринатовна Прилепская** – научный сотрудник Волгоградского научно-исследовательского противочумного института, 400131, Волгоград, ул. Голубинская, +7 (8442) 37-37-74, vari2@sprint-v.com.ru. ORC ID 0000-0002-9305-4299.
- **Павел Шамильевич Коновалов** – Волгоградский областной центр крови, +7 (8442) 33-64-17, vock@volganet.ru.
- **Ольга Алексеевна Павлюкова** – Волгоградский областной центр крови, +7 (8442) 39-24-39, vock@volganet.ru.
- **Елена Александровна Скрынникова** – Волгоградский областной центр крови, +7 (8442) 39-24-39, vock@volganet.ru.
- **Ирина Владимировна Карунина** – Волгоградская областная ветеринарная лаборатория, (8442) 94-17-27, vet_lab@mail.ru.
- **Валерия Константиновна Фомина** – научный сотрудник Волгоградского научно-исследовательского противочумного института, +7 (8442) 37-37-74, vari2@sprint-v.com.ru. 0000-0002-6081-4052.
- **Наталья Владимировна Бородай** – старший научный сотрудник Волгоградского научно-исследовательского противочумного института, +7 (8442) 37-37-74, vari2@sprint-v.com.ru. 0000-0002-2076-5276.
- **Дмитрий Николаевич Лучинин** – научный сотрудник Волгоградского научно-исследовательского противочумного института. +7 (8442) 37-37-74, vari2@sprint-v.com.ru. ORC ID 0000-0001-6784-9648.

Поступила: 23.12.2020. Принята к печати: 26.01.2021.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Anastasia O. Negodenko** – researcher Volgograd Plague Control Research Institute, Golubinskaya st., Volgograd, 400131, Russia. +7 (8442) 37-37-74, vari2@sprint-v.com.ru. ORC ID 0000-0002-0536-6103.
- **Elena V. Molchanova** – senior researcher Volgograd Plague Control Research Institute, 7 Golubinskaya st., Volgograd, 400131, Russia. +7 (8442) 37-37-74, elenakalinki@yandex.ru. ORC ID 0000-0003-3722-8159.
- **Diana R. Prilepskaya** – researcher Volgograd Plague Control Research Institute, 7 Golubinskaya st., Volgograd, 400131, Russia. +7 (8442) 37-37-74, vari2@sprint-v.com.ru. ORC ID 0000-0002-9305-4299.
- **Pavel Sh. Kononov** – Volgograd Regional Center of Blood, Volgograd, Russia. +7 (8442) 33-64-17, vock@volganet.ru.
- **Olga A. Pavlyukova** – Volgograd Regional Center of Blood, Volgograd, Russia. +7 (8442) 39-24-39, vock@volganet.ru.
- **Elena A. Skrynnikova** – Volgograd Regional Center of Blood, Volgograd, Russia. +7 (8442) 39-24-39, vock@volganet.ru.
- **Irina V. Karunina** – Volgograd Regional Veterinary Laboratory, Volgograd, Russia. (8442) 94-17-27, vet_lab@mail.ru.
- **Valeria K. Fomina** – researcher Volgograd Plague Control Research Institute, 7 Golubinskaya st., Volgograd, 400131, Russia. +7 (8442) 37-37-74, vari2@sprint-v.com.ru. 0000-0002-6081-4052.
- **Natalia V. Boroday** – senior researcher Volgograd Plague Control Research Institute, 7 Golubinskaya st., Volgograd, 400131, Russia. +7 (8442) 37-37-74, vari2@sprint-v.com.ru. 0000-0002-2076-5276.
- **Dmitry N. Luchinin** – researcher Volgograd Plague Control Research Institute, 7 Golubinskaya st., Volgograd, 400131, Russia. +7 (8442) 37-37-74, vari2@sprint-v.com.ru. ORC ID 0000-0001-6784-9648.

Received: 23.12.2020. Accepted: 26.01.2021.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в муниципальных образованиях Вологодской области

Н. Х. Сванадзе*¹, Р. А. Касимов², А. А. Орловский³, Н. В. Лазарева³

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

² БУЗ ВО «Вологодский областной центр общественного здоровья и медицинской профилактики»

³ ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России

Резюме

Актуальность. В России отмечается межрегиональная вариабельность распространенности модифицируемых факторов риска неинфекционных заболеваний, а также различие показателей заболеваемости и смертности от болезней системы кровообращения (БСК). **Цель.** Продемонстрировать неравномерность распространенности факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в муниципальных образованиях Вологодской области. **Материалы и методы.** Базы данных, созданные в 2009 г. в БУЗ ВО «Вологодский областной центр общественного здоровья и медицинской профилактики» по результатам опроса в рамках программы Всемирной организации здравоохранения CINDI. Анкета CINDI; поперечное эпидемиологическое исследование; использование языка программирования R и программного пакета Statistica 12. **Результаты.** Среди населения разных муниципальных образований Вологодской области из поведенческих факторов риска ССЗ наиболее часто встречались недостаточное потребление фруктов и овощей (30–90%) и злоупотребление алкоголем (40–80%); из биологических факторов риска – артериальная гипертензия (40–60%); избыточная масса тела и ожирение (30–55%); из социально-экономических факторов риска – низкий образовательный уровень (75–90%) и отсутствие работы (20–40%). Среди участников исследования из муниципальных районов в отличие от участников из городских округов больше распространено курение ($p < 0,01$), злоупотребления алкоголем ($p < 0,001$), недостаточное потребление фруктов и овощей ($p < 0,0001$), избыточная масса тела и ожирение ($p < 0,05$), безработица ($p < 0,0001$), более низкий образовательный уровень ($p < 0,0001$), а также сниженная самооценка своего здоровья в целом ($p < 0,05$). **Выводы.** Показатели распространенности факторов риска ССЗ среди населения муниципальных образований Вологодской области в 2009 г. отличались вариабельностью. Как поведенческие, так и биологические факторы риска ССЗ были более характерны для участников из муниципальных районов. Особенности распределения бремени БСК внутри субъектов РФ нуждаются в дальнейшем изучении.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, болезни системы кровообращения, поперечное эпидемиологическое исследование, факторы риска, артериальная гипертензия, безработица, исследование CINDI
Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Сванадзе Н. Х., Касимов Р. А., Орловский А. А. и др. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в муниципальных образованиях Вологодской области Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2021;20(1): 60–68. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-1-60-68>.

Prevalence of Cardiovascular Disease Risk Factors in Vologda Oblast Districts

NKh. Svanadze**¹, RA Kasimov², AA Orlovsky³, NV Lazareva³

¹ Sechenov University, Russian Federation

² State-financed health institution of the Vologda Oblast “Vologda Regional Center for Medical Prevention”, Russian Federation

³ National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Health of the Russian Federation

Abstract

Relevance. There are large regional disparities in prevalence of non-communicable disease risk factors, as well as in the cardiovascular disease (CVD) incidence and mortality rates in Russian Federation (RF). **Aim.** To demonstrate the disparities in prevalence of CVD

* Для переписки: Сванадзе Нино Хвичаевна, аспирант кафедры эпидемиологии и доказательной медицины ИОЗ им. Ф.Ф. Эрисмана Первого МГМУ имени И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), 119991, Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр.2. +7 (916)744 16 32, svnadzenn@gmail.com.

** For correspondence: Svanadze Nino Khvichaevna, graduate student at the Department of Epidemiology and Evidence-Based Medicine in Sechenov University, 8/2, Trubetskaya st., Moscow, Russian Federation, 119991, +7 (916) 744-16-32, svnadzenn@gmail.com, ORCID: 0000-0001-7524-308, ©Svanadze NKH et al.

risk factors between Vologda Oblast districts. **Materials and methods.** Databases created in 2009 at the State-financed health institution of the Vologda Oblast «Vologda Regional Center for Medical Prevention», based on the results of a survey conducted within the framework of the World Health Organization CINDI program. CINDI questionnaire; cross-sectional study; the data was processed using R programming language and the Statistica software package 12. **Results.** The most common behavioral CVD risk factors in different Vologda Oblast districts included inadequate fruits and vegetables consumption (30–90%) and alcohol abuse (40–80%); hypertension (40–60%), overweight and obesity (30–55%) were the most frequent biological CVD risk factors; the most prevalent socio-economic risk factors included low education level (75–90%) and unemployment (20–40%). Participants residing in rural municipalities differed from urban okrugs (cities) dwellers in a higher prevalence of smoking ($p < 0.01$), alcohol abuse ($p < 0.001$), inadequate fruits and vegetables consumption ($p < 0.0001$), overweight and obesity ($p < 0.05$), unemployment ($p < 0.0001$), low education level ($p < 0.0001$), as well as a low overall assessment of their health ($p < 0.05$). **Conclusions.** We detected disparities in CVD risk factors prevalence between Vologda Oblast districts in 2009. Both behavioral and biological CVD risk factors were more common in participants from rural municipalities. The CVD risk factors distribution between the RF subjects' districts requires further scientific research.

Key words: cardiovascular disease, circulatory system diseases, cross-sectional study, risk factors, hypertension, unemployment, CINDI study

No conflict of interest to declare.

For citation: Svanadze N.Kh., Kasimov R.A., Orlovsky A.A. et al. Prevalence of cardiovascular disease risk factors in Vologda Oblast districts, Russian Federation. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2021;20(1): 60–68 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-1-60-68>.

Введение

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), актуальным на 2019 г., во всем мире от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) ежегодно погибает до 17,9 млн человек [1]. В мире распространенность сердечно-сосудистой патологии неравномерна – более 75% смертей приходится на государства с низким и средним уровнем экономического развития [1]. Значительные различия в заболеваемости и смертности от ССЗ обнаруживаются также внутри стран [2]. Наглядным примером, согласно данным Росстата, могут служить субъекты Российской Федерации [3]. Спектр показателей заболеваемости и смертности от болезней системы кровообращения (БСК) довольно широк: например, в 2018 г. среди мужчин наибольший показатель стандартизованного коэффициента смертности (КС) от БСК составил 1020,9 на 100 тыс. населения – в Чукотском автономном округе; наименьший – 278,5 на 100 тыс. населения – в Республике Ингушетия. Похожая вариативность показателей КС от БСК наблюдалась и среди женского населения России: самый высокий показатель был зарегистрирован в Чукотском АО – 666,4 на 100 тыс. населения; самый низкий показатель – в Республике Ингушетия – 175,9 на 100 тыс. населения. Что касается заболеваемости БСК – наибольший показатель составил 6700,2 на 100 тыс. населения и был отмечен в Оренбургской области; наименьший – 1426,5 на 100 тыс. населения в Кабардино-Балкарской Республике. Есть основания предполагать, что различия в показателях заболеваемости и смертности от БСК продолжают выявляться не только между субъектами РФ, но и на уровне меньших территориальных единиц: по статистическим данным (согласно БУЗ ВО «Вологодский областной центр

общественного здоровья и медицинской профилактики»), неравномерное распределение бремени БСК наблюдается не только между целыми субъектами, но и внутри субъектов – между муниципальными образованиями.

Показатели заболеваемости и смертности от БСК в регионах РФ отчасти связаны с соответствующей распространенностью факторов риска среди населения, проживающего на данных территориях. Согласно E.S. Ford и S. Capewell, до 60% случаев смерти от сердечно-сосудистой патологии зависит от распространенности среди населения поведенческих и биологических факторов риска: курения, избыточного потребления алкоголя, нездорового питания, сидячего образа жизни, нарушения углеводного и липидного обмена, ожирения, артериальной гипертензии и т. д. [4].

В России факторы риска неинфекционных заболеваний (НИЗ) на протяжении многих лет в Вологодской области фиксируются путем регулярных опросов населения региона: с 2004 г. по 2014 г. анкетирование осуществлялось в рамках международной программы CINDI (Countrywide Integrated Noncommunicable Diseases Intervention интегрированной медицинской профилактики основных неинфекционных заболеваний) [5]. Методика CINDI была разработана Всемирной организацией здравоохранения в 1980-х гг. и с течением времени была внедрена во многих странах для оценки и снижения бремени ССЗ, сахарного диабета, онкологических заболеваний, хронических болезней органов дыхания и другой неинфекционной патологии [6].

В Вологодской области в рамках программы CINDI обычно опрашивали население нескольких районов. Наибольший интерес вызывает опрос, проведенный в 2009 г., так как тогда в нем

Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

поучаствовали жители всех 28 муниципальных образований; это стало для нас основанием для более обоснованных выводов о явлениях, которые в какой-то степени связаны с неравномерностью территориального распространения заболеваемости и смертности от БСК. Было предположено, что населению муниципальных образований (разных административных единиц) могут быть присущи отличительные особенности, о которых можно получить представление, например, благодаря результатам опросов на выявление известных модифицируемых факторов риска ССЗ.

Цель данной работы – продемонстрировать возможную вариабельность распространенности модифицируемых факторов риска ССЗ в разных муниципальных образованиях Вологодской области в 2009 г., сравнив распространенность модифицируемых факторов риска ССЗ в городских округах (г. Вологде и в г. Череповце) и в муниципальных районах.

Материалы и методы

В качестве материалов были использованы компьютерные базы данных, созданные в БУЗ ВО «Вологодский областной центр общественного здоровья и медицинской профилактики» по результатам опроса в рамках программы ВОЗ CINDI в 2009 г.

Методы, использованные для проведения опроса в 2009 г.

Как правило, во многих странах изучение распространенности поведенческих факторов риска НИЗ в рамках программы CINDI проводилось с участием взрослого населения от 25 до 64 лет. В Вологодской области в выборку обычно включалось население от 18 лет и до 69 лет. В 2009 г. усилиями организаторов из БУЗ ВО «Вологодский областной центр общественного здоровья и медицинской профилактики» была создана стратифицированная выборка: популяция области сначала была распределена по соответствующим стратам – по полу и возрасту, что затем позволило случайным методом создать в пределах каждой страты выборку требуемых размеров. Формирование выборки участников из муниципальных районов осуществлялось с использованием списков страховых компаний (осуществлялось до вступления в силу закона о защите персональных данных) [7]. Для набора участников из городского округа «город Вологда» использовались списки населения, прикрепленные к районам обслуживания поликлиник № 1, № 3 и № 4. Участники из городского округа «город Череповец» относились к поликлиникам № 2 и № 7, а также к поликлинике городской больницы. Правила формирования выборки («ошибка выборки» и «отсутствие отклика на исследование» («не отклик») были определены в соответствии с официальным руководством 2004 г. «Мониторинг поведенческих факторов

риска неинфекционных заболеваний среди населения» (Р. А. Потемкина, И. С. Глазунов, Р. Г. Оганов и соавт.).

Опрос проводился в виде персонального интервью с использованием анкеты CINDI, разработанной ВОЗ и адаптированной для регионов РФ. Вопросник включал в себя следующие разделы: общая оценка здоровья; антропометрические данные: масса тела, рост; курение; артериальная гипертония; физическая активность; пищевые привычки: потребление фруктов, овощей и жиров; употребление алкоголя; осведомленность о холестерине; здоровье женщин: маммография; использование ремней безопасности; общие сведения: семейное положение, уровень образования. Были созданы группы, состоявшие из 4–5 интервьюеров, работа которых координировалась руководителем, ответственным за качество и регулярность сбора данных. Количество участников, согласившихся на опрос, в конечном счете составило 6328 человек. В среднем от каждого муниципального образования участвовало около 200 человек (при расчете среднего значения не учитывались следующие муниципальные образования: г. Вологда – 621 человек, г. Череповец – 540 человек, Устюженский район – 60 человек).

Методы, использованные для проведения настоящей работы (2020 г.) Язык программирования R

Проведена категоризация участников опроса с целью создания группирующих переменных для дальнейшего анализа (пол, возраст, семейный статус, уровень образования, наличие работы, уровень стресса, общее состояние здоровья, статус курения, уровень физической активности, употребление фруктов и овощей, употребление алкоголя, индекс массы тела, артериальное давление и уровень общего холестерина); построены картограммы и диаграммы размаха (boxplot), отображающие распространенность модифицируемых факторов риска ССЗ в муниципальных образованиях Вологодской области в 2009 г.

Использование программного пакета для статистического анализа Statistica 12

Проведено сравнение участников из городских округов и участников из муниципальных районов по распространенности среди них модифицируемых факторов риска ССЗ. Гипотеза об отсутствии статистически значимых различий между рассматриваемыми группами населения проверялась с использованием критерия χ^2 Пирсона с поправкой Йетса; рассчитано соответствующее р-значение и оценена статистическая значимость полученных различий.

Ограничения исследования

На оценку распространенности модифицируемых факторов риска в муниципальных

образованиях могли повлиять, на наш взгляд, семь ограничений.

Первое ограничение: в анкете CINDI не предусмотрено наличие вопросов об уровне доходов и прямых вопросов о наличии работы (виде занятости). Наличие трудовой деятельности можно установить лишь косвенным путем, так как есть вопросы, к которым можно выбрать ответ «я не работаю». Уровень образования, уровень дохода и вид занятости человека – важные показатели, отражающие социально-экономический статус. В опроснике прямо спрашивается только об уровне образования.

Второе ограничение: в рамках опроса 2009 г. предполагалось оценить распространенность модифицируемых факторов риска НИЗ по Вологодской области в целом; сравнение разных муниципальных образований в качестве задачи не рассматривалось. Таким образом, возникает предположение о недостаточной количественной репрезентативности сформированных выборок в муниципальных образованиях (участвовать в опросе согласились около 200 человек от каждого района). О приблизительно качественной представительности свидетельствуют централизованные по возрасту выборки (18–69 лет) и одинаковые соотношения мужчин и женщин во всех муниципальных образованиях.

Третье ограничение: вероятно, нельзя исключать возможность смещения выборки: чаще всего в подобных исследованиях добровольно участвуют люди с более высоким уровнем образования, заинтересованные в сохранении здоровья [8]. Кроме того, опрос, проводившийся Вологодским областным центром общественного здоровья и медицинской профилактики в 2009 г., был направлен на выявление распространенности не только ССЗ, но и факторов риска НИЗ в целом: выборка могла сместиться в сторону обеспокоенных своим состоянием людей и страдающих от того или иного НИЗ.

Четвертое ограничение: исследование по методике CINDI не предусматривает измерения массы тела, роста, артериального давления и общего холестерина. Необходимые показатели были получены со слов участников. Соответственно приведенные значения можно подвергнуть сомнению. Например, выводы о распространенности артериальной гипертензии в муниципальных образованиях были нами сделаны на основании показателей артериального давления, определенных респондентами методом самоконтроля (ранее, не в рамках исследования); информации о высоком артериальном давлении, полученной участниками в прошлом от медработника, и об использовании участниками антигипертензивных препаратов за две последние недели на момент проведения опроса. Индексы массы тела респондентов рассчитывались с учетом значений роста и массы тела, указанных ими при ответе на вопросы анкеты, а при определении распространенности такого фактора риска, как «высокий общий холестерин», возможно было опираться лишь на информацию о «высоком уровне холестерина», которая в прошлом была доведена до сведения участника врачом или медицинской сестрой.

Пятое ограничение: высокая вероятность ошибок, возникающих при попытках воспроизвести прошлые события и при ответе на вопросы об уровне физической активности, количестве выкуриваемых сигарет в день, потребляемого алкоголя, потребляемых фруктов, овощах и др. Не стоит исключать возможности, что респонденты могли осознанно/не осознанно создавать впечатление, будто они следуют правилам здорового образа жизни.

Шестое ограничение: отсутствие демонстрационных карточек (применяемых, например, в исследованиях по методике ВОЗ STEPS), позволяющих участникам верно определить уровень своей

Рисунок 1. Распространенность поведенческих факторов риска ССЗ в муниципальных образованиях Вологодской области по данным опроса в рамках программы CINDI, 2009 год

Figure 1. Prevalence of behavioral risk factors for CVD in Vologda Oblast districts; results of a survey conducted within a framework of WHO CINDI program, 2009

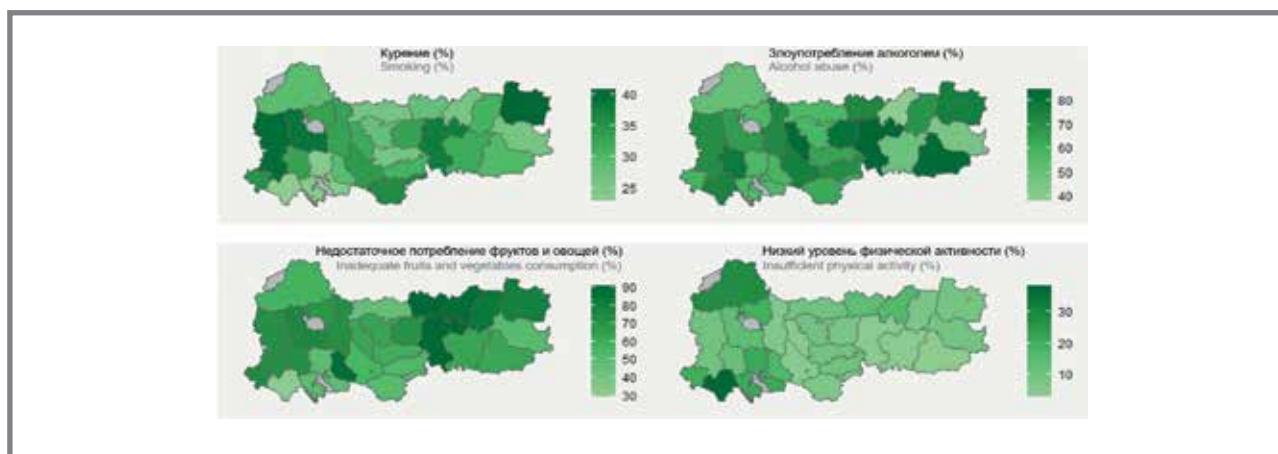
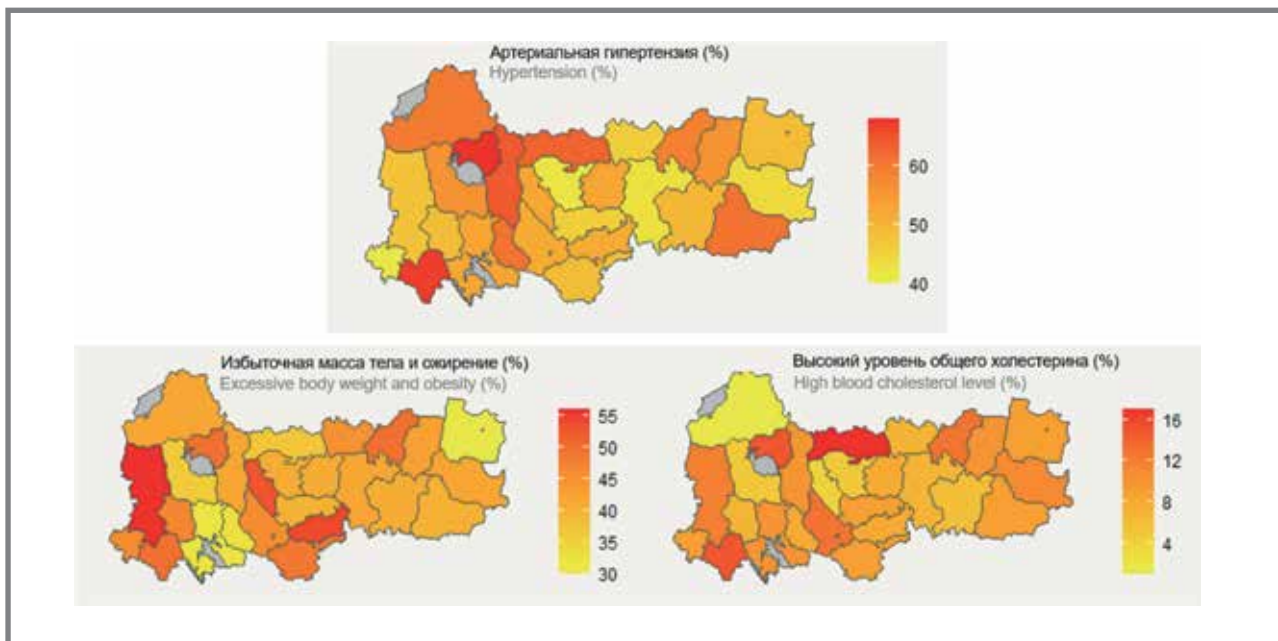


Рисунок 2. Распространенность биологических факторов риска ССЗ в муниципальных образованиях Вологодской области по данным опроса в рамках программы CINDI, 2009 год
 Figure 2. Prevalence of biological risk factors for CVD in Vologda Oblast districts; results of a survey conducted within a framework of WHO CINDI program, 2009



физической активности, а также представить размер и массу потребляемых пищевых продуктов.

Седьмое ограничение: на те или иные вопросы анкеты отвечали не все участники.

Результаты и обсуждение

Распространенность поведенческих, биологических и социально-экономических факторов риска ССЗ

Создание картограмм позволило отразить неравномерность распространенности модифицируемых

факторов риска в разных муниципальных образованиях. Наиболее распространенными и вариабельными поведенческими факторами риска оказались недостаточное потребление фруктов и овощей (от 30 до 90%), а также злоупотребление алкоголем (от 40 до 80%) (рис. 1). Далее по частоте встречаемости среди жителей районов следует фактор риска «курение» (от 25 до 40%). Среди опрошенных реже отмечался низкий уровень физической активности (от 10 до 30%) (рис. 1).

Рисунок 3. Распространенность социально-экономических факторов, связанных с риском развития ССЗ, в муниципальных образованиях Вологодской области по данным опроса в рамках программы CINDI, 2009 год
 Figure 3. Prevalence of socio-economic risk factors for CVD in Vologda Oblast districts; results of a survey conducted within a framework of WHO CINDI program, 2009

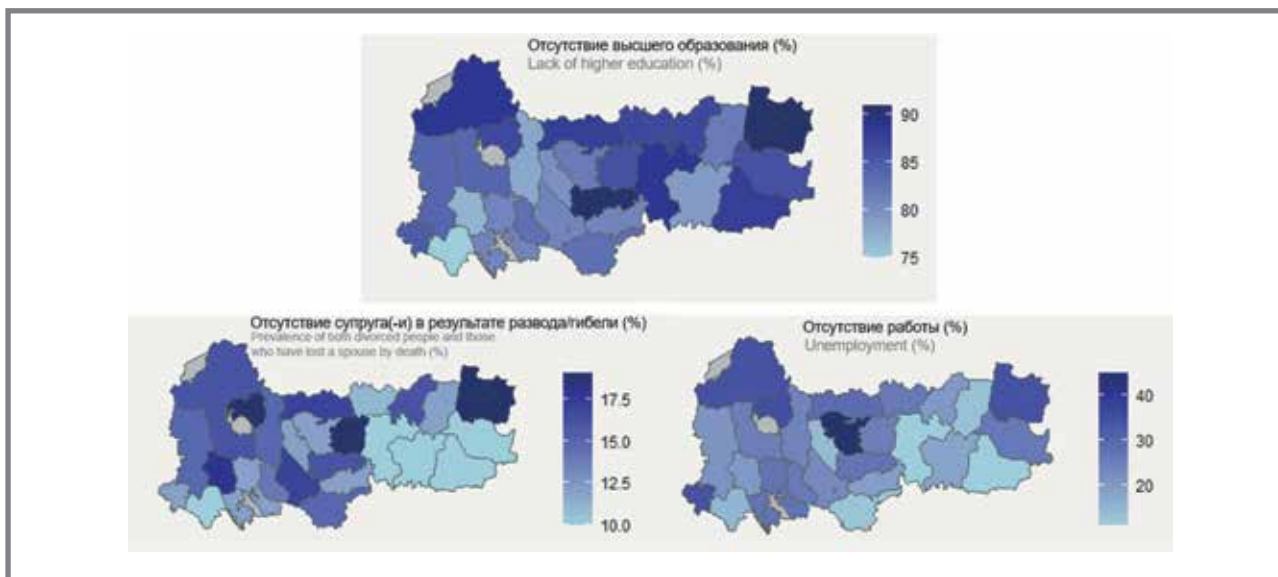
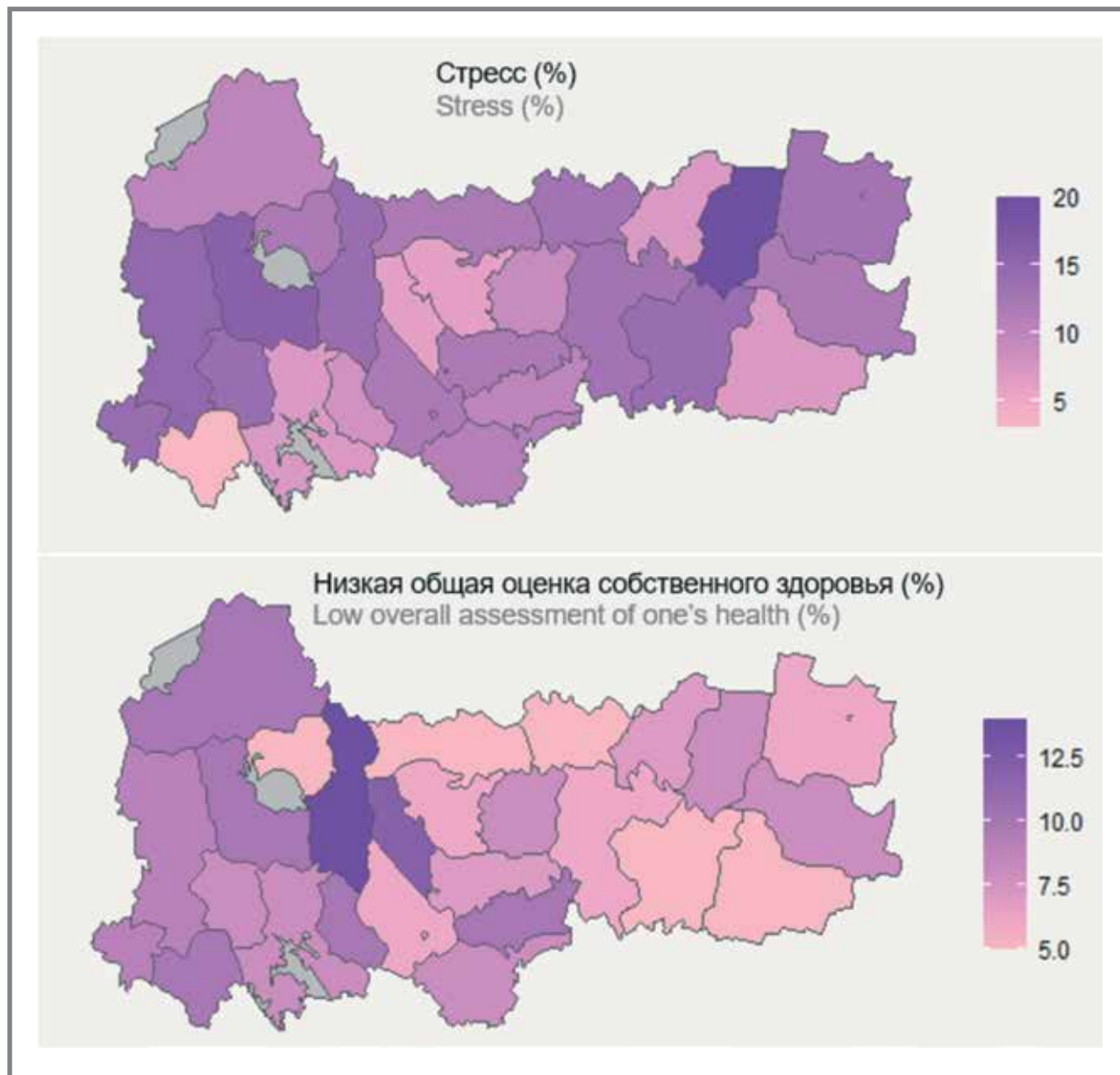


Рисунок 4. Распространенность «стресса» и «плохого» здоровья/самочувствия среди жителей муниципальных образований Вологодской области по данным опроса в рамках программы CINDI, 2009 год
Figure 4. Prevalence of stress and low overall assessment of one's health in Vologda Oblast districts; results of a survey conducted within a framework of WHO CINDI program



Из биологических факторов риска чаще всего встречались артериальная гипертензия (от 40 до 60%), а также избыточная масса тела и ожирение (от 30 до 55%) – фактор, выделяющийся наиболее широким разнообразием по показателям своей распространенности среди населения разных муниципальных образований (рис. 2). Высокий уровень холестерина по результатам опроса оказался не настолько распространенным по сравнению с остальными факторами риска ССЗ (от 4 до 16%) (см. рис. 2).

Что касается некоторых социально-экономических переменных – чаще всех остальных представленных факторов риска встречался низкий образовательный уровень (от 75 до 90%). Достаточно широко среди участников была

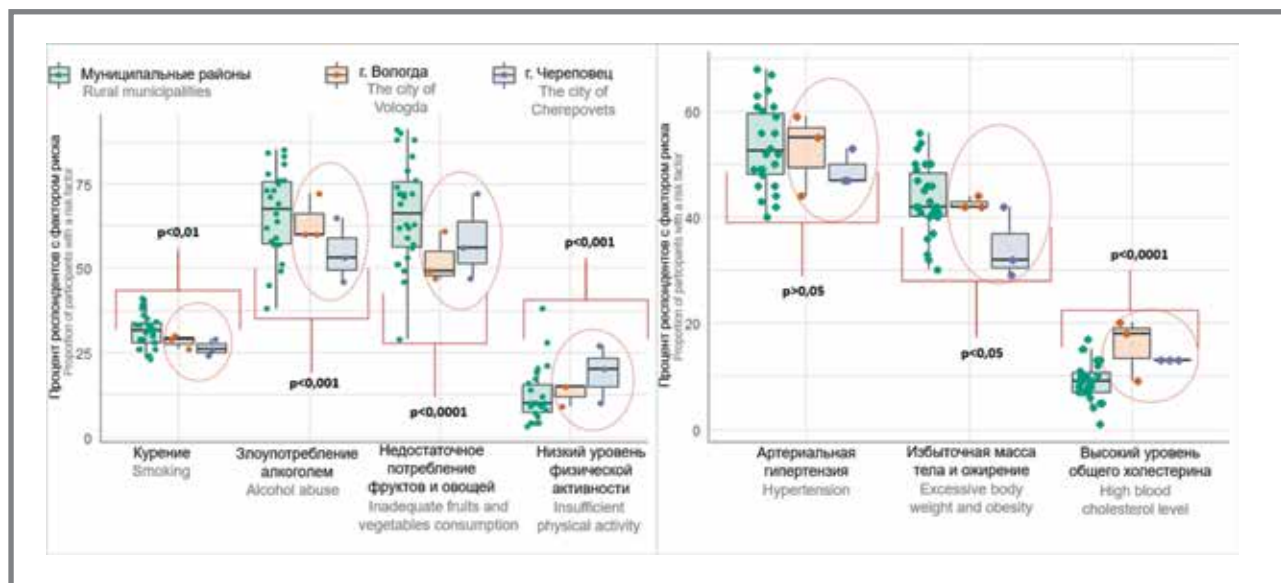
распространена и безработица (от 20 до 40%) (рис. 3).

В разных муниципальных образованиях стресс у себя отмечали от 5 до 20% респондентов. От 5 до 12% участников в целом оценивали свое здоровье и самочувствие как «плохое» (рис. 4).

Таким образом, в 2009 г., согласно результатам опроса в рамках программы CINDI, из поведенческих факторов риска ССЗ среди жителей муниципальных образований Вологодской области чаще встречалось недостаточное потребление фруктов, овощей, а также злоупотребление алкоголем; из биологических факторов риска – артериальная гипертензия, избыточная масса тела и ожирение; из социально-экономических факторов риска – низкий образовательный уровень и безработица.

Рисунок 5. Сравнение участников из городских округов (г. Вологда и г. Череповец) с участниками из остальных муниципальных образований Вологодской области по распространенности модифицируемых факторов риска ССЗ, 2009 год (часть 1)

Figure 5. Comparison of modifiable risk factors prevalence for CVD in participants residing in rural municipalities and in participants residing in urban okrugs (the cities of Vologda and Cherepovets), 2009 (part 1)



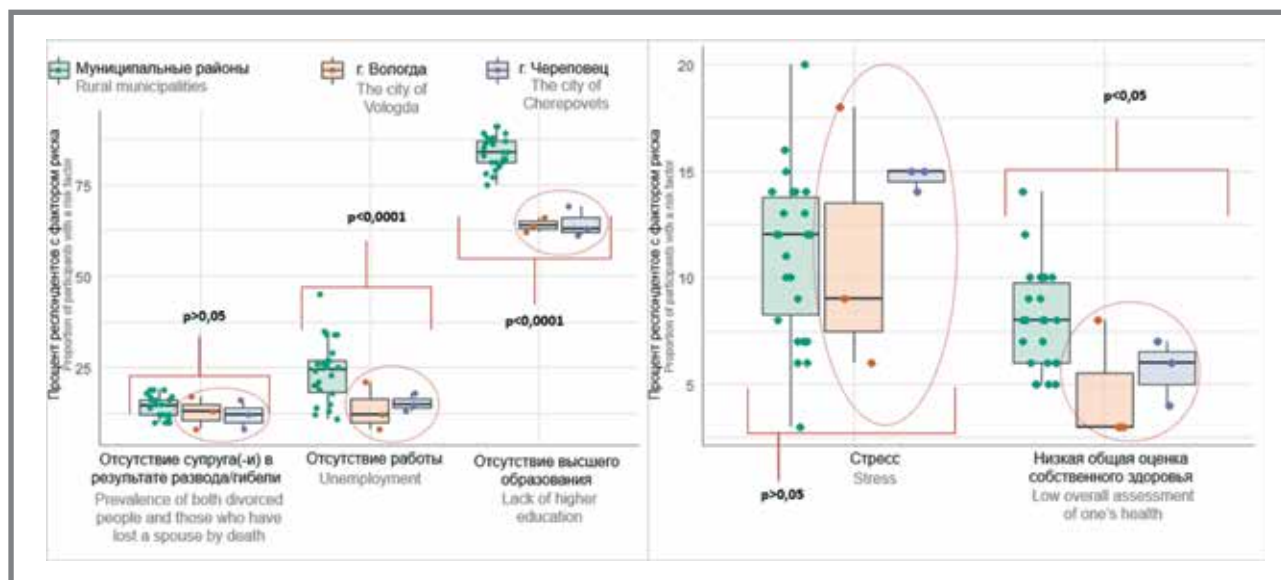
Сравнение участников из городских округов (г. Вологда и г. Череповец) с участниками из муниципальных районов Вологодской области по распространенности модифицируемых факторов риска ССЗ

Для получения более точных сведений было решено сравнить распространенность факторов риска ССЗ между двумя крупными группами участников: в одну группу были включены все участники из городских округов, в другую – все участники из остальных муниципальных образований. По результатам

анализа представленные группы населения статистически значимо различались по распространенности всех поведенческих факторов риска. Курение ($p < 0,01$), злоупотребление алкоголем ($p < 0,001$) и недостаточное потребление фруктов и овощей ($p < 0,0001$) чаще встречались среди жителей муниципальных районов; сидячий образ жизни был более характерен для населения городских округов ($p < 0,001$) (рис. 5). Что касается биологических факторов риска – артериальная гипертензия среди рассматриваемых групп населения была распространена

Рисунок 6. Сравнение участников из городских округов (г. Вологда и г. Череповец) с участниками из остальных муниципальных образований Вологодской области по распространенности модифицируемых факторов риска ССЗ, 2009 год (часть 2)

Figure 6. Comparison of modifiable risk factors prevalence for CVD in participants residing in rural municipalities and in participants residing in urban okrugs (cities: Vologda and Cherepovets), 2009 (part 2)



одинаково высоко ($p > 0,05$) (рис. 5). Избыточная масса тела и ожирение чаще отмечались у жителей муниципальных районов ($p < 0,05$), а высокий уровень общего холестерина – у участников из городских округов ($p < 0,0001$) (рис. 5).

При сравнении распространенностей некоторых социально-экономических факторов риска можно заметить, что участники из муниципальных районов и городских округов статистически значимо различались по уровню безработицы ($p < 0,0001$), отсутствию высшего образования ($p < 0,0001$); жители муниципальных районов чаще оценивали самочувствие и общее состояние своего здоровья, как «плохое» ($p < 0,05$), (рис. 6).

Так, можно предположить, что в 2009 г. жители городских округов достоверно отличались от жителей муниципальных районов по распространенности большинства модифицируемых факторов риска ССЗ.

Исследования, которые были бы направлены на сравнение распространенности факторов риска ССЗ среди населения разных муниципальных образований субъекта РФ, в рамках CINDI, равно как и в рамках других программ, на территории России пока не проводились. Единственный опрос, в котором участвовали жители всех муниципальных образований какого-либо региона РФ, согласно доступным источникам, проходил в Вологодской области в 2009 г. Нами было предположено, что начало анализа результатов этой работы, могло бы проложить дорогу более тщательному изучению различий между составными частями субъектов РФ: это позволило бы в дальнейшем дифференцировано подходить к решению проблем высокой распространенности факторов риска ССЗ как на уровне муниципальных образований, так и субъектов РФ в целом.

Связь широкой распространенности факторов риска ССЗ с низким социально-экономическим статусом населения/ местности проживания – установленный факт [9,10]. Накоплен достаточный массив данных, указывающих на то, что среди индивидуумов, живущих в более благополучных городских районах, реже выявляются поведенческие и биологические факторы риска ССЗ, реже регистрируются заболевания ССЗ, а также случаи смерти от них [11,12]. Считается, что это наблюдается в результате межтерриториальных различий в доступе к качественной медицинской помощи, к рекреационным и материальным ресурсам (к которым относятся, например, культурно-исторические объекты, парки и зоны отдыха, продовольственные точки, цены на те или иные услуги), к табачной продукции, предприятиям быстрого обслуживания (фаст-фуд) и т.д.; важную роль играют также уровень преступности, перенаселенности, шума и психосоциального стресса в тех или иных городских районах [11].

Если принять во внимание перечисленные выше ограничения настоящего исследования,

представленные картограммы, очевидно, не в полной мере отображают истинную распространенность факторов риска ССЗ в муниципальных образованиях, но, вероятно, позволяют установить крайние границы значений распространенности. Для подкрепления полученных выводов было бы важно привести сопоставимые данные официальной статистики об уровнях поведенческих, биологических и социально-экономических факторов риска ССЗ среди населения разных муниципальных образований/ жителей городских округов и муниципальных районов Вологодской области в 2009 г. Однако, насколько известно, таких сведений не существует. Сбору и анализу информации на официальном уровне могло бы способствовать установление регулярных поперечных обследований населения, как главного инструмента государственной системы эпидемиологического контроля за распространенностью факторов риска ССЗ среди населения РФ.

Результаты опроса CINDI указывают на существование вариабельности распространенности факторов риска ССЗ внутри Вологодской области в 2009 г. – возможно, достаточной для того, чтобы иметь основания чаще проводить подобные поперечные исследования и включать в них жителей всех муниципальных образований тех или иных субъектов РФ; это было бы важно для опровержения или подтверждения существования разнообразия и дальнейшего поиска его причин.

Мы предполагаем, что для дальнейшего изучения особенностей распределения факторов риска ССЗ, а также заболеваемости и смертности от ССЗ/БСК в муниципальных образованиях регионов РФ, исследования необходимо организовать по более подходящей методике – STEPS, также разработанной ВОЗ и воплощающей рациональный поэтапный подход к эпидемиологическому контролю за факторами риска развития неинфекционных заболеваний. В рамках первого этапа исследования STEPS проходит сбор данных о поведенческих факторах риска с использованием анкеты. На втором этапе проводятся измерения роста, массы тела и артериального давления участников. На третьем этапе осуществляется забор крови для биохимического анализа, по результатам которого будут сделаны заключения об уровне глюкозы, общего холестерина и т. д. Кроме того, к опроснику STEPS прилагаются демонстрационные карточки, которые способствуют получению от участников более точных сведений об их образе жизни. Данные о распространенности факторов риска ССЗ между муниципальными образованиями субъектов РФ, полученные в ходе регулярных поперечных эпидемиологических исследований по типу STEPS, позволят точнее отразить социально-экономические, а также другие особенности населений рассматриваемых территорий, что позволит разработать подходящие профилактические мероприятия, конечная цель которых – снижение смертности населения РФ от БСК.

Выводы

По результатам опроса в рамках программы CINDI, показатели распространенности модифицируемых факторов риска ССЗ среди населения муниципальных образований Вологодской области в 2009 г. характеризовались неравномерностью распределения. В отличие от участников из городских округов (г. Вологда и г. Череповец), среди участников из муниципальных районов чаще встречались курение, злоупотребление алкоголем, недостаточное потребление фруктов и овощей, избыточная масса тела и ожирение, безработица, отсутствие высшего образования, а также низкая общая оценка своего здоровья.

В формировании состояния здоровья отдельного человека, а также общества в целом, важную

роль играет окружающая социальная среда и экономическая составляющая жизни населения. Следовательно, особенности распределения бремени ССЗ/БСК в муниципальных образованиях субъектов РФ нуждаются в дальнейшем изучении. Регулярное проведение исследований по методике ВОЗ STEPS (или по иной валидной методике) на уровне муниципальных образований субъектов РФ – возможность осуществления действенного эпидемиологического контроля за факторами риска неинфекционных заболеваний и организации прицельной профилактической деятельности, которая будет способствовать снижению уровня смертности населения России от БСК.

Литература

1. Cardiovascular diseases. World Health Organization, 2020. Доступно на: https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases/#tab=tab_1. Accessed: 20 Jan 2021.
2. Marmot M. Closing the health gap in a generation: the work of the Commission on Social Determinants of Health and its recommendations. // *Global Health Promotion*. 2009. Vol. 16. Suppl 1. P. 23–27.
3. Федеральная служба государственной статистики (Росстат). Приложение к Демографическому ежегоднику России 2019; 2019. Доступно на: <https://rosstat.gov.ru/folder/210/document/13207>. Ссылка активна на 20 января 2021 года.
4. Ford E.S., Capewell S. Proportion of the decline in cardiovascular mortality disease due to prevention versus treatment: public health versus clinical care. *Annual Review of Public Health*. 2011. Vol. 32. N1. P. 5–22.
5. Касимов Р. А., Попугаев А. И., Недосекина Л. Е. Избыточная масса тела как фактор риска заболеваемости населения территорий. // *Проблемы развития территорий*. 2016. № 3 (83). С. 137–150. Доступно на: <http://pdt.isert-ran.ru/article/1863?info=annotation>; http://pdt.vsc.ac.ru/article/1863/full?_lang=ru; <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26111086> Ссылка активна на 20 января 2021 года.
6. Gaffney B., Glazunov I. S., Grabauskas V. et al. Стратегия предупреждения хронических заболеваний в Европе. Всемирная организация здравоохранения. 2005. Доступно на: https://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0011/134849/E83057R.pdf. Ссылка активна на 20 января 2021 года.
7. Федеральный закон Российской Федерации №152-ФЗ от 27 июля 2006 года. «О персональных данных». Доступно на: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_61801/. Ссылка активна на 20 января 2021 года.
8. Stelmach W., Kaczmarczyk-Chalas K., Bielecki W., et al. How education, income, control over life and life style contribute to risk factors for cardiovascular disease among adults in a post-communist country. *Public Health*. 2005. Vol. 119. N6. P. 498–508.
9. Шальнова С.А., Конради А.О., Карпов Ю.А. и др. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах Российской Федерации, участвующих в исследовании «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России». // *Российский кардиологический журнал*. 2012. № 5. С. 6–11.
10. Mensah G.A., Mokdad A.H., Ford E.S., et al. State of disparities in cardiovascular health in the United States // *Circulation*. 2005. Vol. 111. N 10. P. 1233–1241.
11. Boylan J.M., Robert S.A. Neighborhood SES is particularly important to the cardiovascular health of low SES individuals. *Social Science & Medicine*. 2017. Vol. 188. P. 60–68
12. Diez Roux A.V., Mujahid M.S., Hirsch J.A., et al. The impact of neighborhoods on CV risk. // *Global Heart*. 2016. Vol. 11. N3. P. 353.

References

1. Cardiovascular diseases. World Health Organization, 2020. Available at: https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases/#tab=tab_1. Accessed: 20 Jan 2021.
2. Marmot M. Closing the health gap in a generation: the work of the Commission on Social Determinants of Health and its recommendations. *Global Health Promotion*. 2009;16(suppl 1):23–27. <https://doi.org/10.1177/1757975909103742>.
3. Federal State Statistics Service (Rosstat). Application of the demographic yearbook of Russia 2019; 2019. Available at: <https://rosstat.gov.ru/folder/210/document/13207>. Accessed: 20 Jan 2021 (In Russ.).
4. Ford ES, Capewell S. Proportion of the decline in cardiovascular mortality disease due to prevention versus treatment: public health versus clinical care. *Annual Review of Public Health*. 2011;21:32:5–22. <https://doi.org/10.1146/annurev-publhealth-031210-101211>.
5. Kasimov RA, Popugaev AI, Nedosekina LE. Overweight as a risk factor for disease incidents of territories' population. *Problemy razvitiya territorii*. 2016; 3(83):137–150. Available at: <http://pdt.isert-ran.ru/article/1863?info=annotation>; http://pdt.vsc.ac.ru/article/1863/full?_lang=ru; <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26111086>. Accessed: 20 Jan 2021. (In Russ.).
6. Gaffney B, Glazunov IS, Grabauskas V, et al. Strategiya preduprezhdeniya khronicheskikh zabolevaniy v Evrope. Vsemirnaya organizatsiya zdavookhraneniya. 2005. Available at: https://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0011/134849/E83057R.pdf. Accessed: 20 Jan 2021 (In Russ.).
7. Federal Law of Russian Federation №152-ФЗ of 27 July 2006. «O personal'nykh dannykh». Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_61801/. Accessed: 30 Dec 2020 (In Russ.).
8. Stelmach W, Kaczmarczyk-Chalas K, Bielecki W, et al. How education, income, control over life and life style contribute to risk factors for cardiovascular disease among adults in a post-communist country. *Public Health*. 2005;119(6):498–508. <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2004.09.006>.
9. Shalnova SA, Konradi AO, Karpov YuA, et al. Cardiovascular mortality in 12 Russian Federation regions – participants of the «Cardiovascular disease epidemiology in Russian regions» study. *Russian Journal of Cardiology*. 2012;5(6):6–11 (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2012-5-6-11>.
10. Mensah GA, Mokdad AH, Ford ES, et al. State of disparities in cardiovascular health in the United States. *Circulation*. 2005;111(10):1233–1241. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000158136.76824.04>.
11. Boylan JM, Robert SA. Neighborhood SES is particularly important to the cardiovascular health of low SES individuals. *Social Science & Medicine*. 2017;188:60–68. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2017.07.005>.
12. Diez Roux AV, Mujahid MS, Hirsch JA, et al. The impact of neighborhoods on CV risk. *Global Heart*. 2016;11(3): 353–363. <https://doi.org/10.1016/j.gh.2016.08.002>.

Об авторах

- **Нино Хвицаева Сванадзе** – аспирант кафедры эпидемиологии и доказательной медицины ИОЗ им. Ф.Ф. Эрисмана Первого МГМУ имени И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. +7 (916)744 16 32, svanadzenn@gmail.com, ORCID: 0000-0001-7524-3080.
- **Риза Ахмедзакиевич Касимов** – к. п. н., директор БУЗ ВО «Вологодский областной центр общественного здоровья и медицинской профилактики». +7 (911) 722 08 87, kasimovra50@yandex.ru.
- **Алексей Александрович Орловский** – лаборант-исследователь, статистик лаборатории мониторинга программ по снижению смертности НИИЦ кардиологии. +7 (917) 553 95 12, leha-ori@yandex.by, ORCID: 0000-0002-0794-4683.
- **Наталья Витальевна Лазарева** – к. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории мониторинга программ по снижению смертности от НИИЦ кардиологии. +7 (916) 711 97 55, n.lazareva@list.ru. ORCID: 0000-0002-3253-066.

Поступила: 30.12.2020. Принята к печати: 22.01.2021.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Nino Kh. Svanadze** – graduate student at the Department of Epidemiology and Evidence-Based Medicine in Sechenov University, 8/2, Trubetskaya St., Moscow, Russian Federation, 119991. +7 (916)744 16 32, svanadzenn@gmail.com. ORCID: 0000-0001-7524-3080.
- **Riza Akh. Kasimov** – Cand. Sci. (Med), director of Vologda Regional Center for Medical Prevention. +7 (911) 722 08 87, kasimovra50@yandex.ru.
- **Alexey A. Orlovsky** – research assistant and statistician at the Laboratory of Monitoring the Research Programs of Cardiovascular Disease Mortality Reduction of National Medical Research Center of Cardiology. +7 (917) 553 95 12, leha-ori@yandex.by. ORCID: 0000-0002-0794-4683.
- **Nataliya V. Lazareva** – Cand. Sci. (Med), a leading researcher at the Laboratory of Monitoring the Research Programs of Cardiovascular Disease Mortality Reduction of National Medical Research Center of Cardiology. +7 (916) 711 97 55, n.lazareva@list.ru, ORCID: 0000-0002-3253-066.

Received: 30.12.2020. Accepted: 22.01.2021.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-1-69-75>

Приверженность отдельных групп населения вакцинопрофилактике гриппа: результаты анкетирования

Т. А. Баянова^{*1}, А. Г. Петрова², А. С. Ваняркина², Н. Ю. Куприянова¹, Т. А. Гаврилова³¹Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск²Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, Иркутск³Управление Роспотребнадзора по Иркутской области, Иркутск

Резюме

Актуальность. Грипп остается одной из самых актуальных медицинских и социально-экономических проблем. Вакцинация является наиболее эффективным путем снижения заболеваемости и смертности от гриппа и вызываемых им осложнений.

Цели исследования – оценка информированности родителей, врачей разных специальностей и студентов медицинского университета по вопросам вакцинопрофилактики гриппа, выявление факторов, влияющих на снижение приверженности вакцинации, и определение оптимальных подходов для увеличения приверженности иммунопрофилактике гриппа. **Материалы и методы.** Проведено анкетирование среди трех групп респондентов: родители детей, посетивших детскую поликлинику или проходивших лечение в педиатрическом стационаре (n = 1620); врачи разных специальностей (n = 324); студенты медицинского университета (n = 433). **Результаты.** Выявлена крайне низкая приверженность вакцинации против гриппа среди различных групп населения, включая врачей и студентов медицинского университета. Так, в семье прививают только ребенка 22,2% респондентов, в 13,8% случаев прививаются только взрослые. Среди врачей разных специальностей прививаются против гриппа 36,7%, прививают своих детей 58,7% респондентов. Из общего числа опрошенных студентов ежегодно прививаются 17,3%.

Заключение. Таким образом, необходимо усилить проведение работы по повышению приверженности вакцинопрофилактике гриппа, прежде всего среди студентов медицинских специальностей и врачей, что, безусловно, будет способствовать повышению приверженности вакцинации среди населения.

Ключевые слова: грипп, вакцинация, приверженность, медицинские работники
Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Баянова Т.А., Петрова А.Г., Ваняркина А.С. и др. Приверженность отдельных групп населения вакцинопрофилактике гриппа: результаты анкетирования. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2021;20(1): 69–75. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-1-69-75>.

Adherence Population to Vaccination of Influenza: Survey Results

Т. А. Баянова^{**1}, А. Г. Петрова², А. С. Ваняркина², Н. Ю. Куприянова¹, Т. А. Гаврилова³¹Irkutsk State Medical University, Russian Federation²Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russian Federation³Federal Service on surveillance for consume rights protection and human well-being in Irkutsk region; Irkutsk, Russian Federation

Abstract

Influenza remains one of the most pressing medical and socio-economic problems. Vaccination is the most effective way to reduce the incidence and mortality of influenza and its complications. **Purpose:** estimate the awareness of parents, doctors of various specialties and students of the medical University about the issues of influenza vaccination, identify factors that affect the reduction of vaccination adherence and determine the best apt ways to increase adherence to influenza immunoprophylaxis. **Methods.** A descriptive retrospective epidemiological study between 2004 and 2018. Conducted a survey among three groups of respondents: parents of children enrolled in the children's clinic or treated at a pediatric hospital (n=1620); doctors of different specialties (n = 324); the medical students (n = 433). **Results.** Against the background of increasing coverage of the population with preventive vaccinations, there is a decrease in the incidence of influenza among the total population (TPR, = -14.7%). There was a weak correlation between the number of vaccinated and the incidence in the following year (p = -0.38 p > 0.05). Only 22.2% of respondents vaccinate a child, and only adults are vaccinated in 13.8% of cases. Among doctors of different specialties, 36.7% are vaccinated against the flu, and 58.7% of respondents additionally vaccinate their children against the flu. Of the total number of students surveyed, 17.3% are vaccinated

* Для переписки: Баянова Татьяна Александровна, к. м. н., доцент кафедры эпидемиологии ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, Иркутск, 664003, ул. Красного восстания, д. 1. +7(914) 902-18-05, bayanova_tanya@mail.ru. ©Баянова Т.А. и др.

** For correspondence: Bayanova Tatiana A, Cand. Sci. (Med.), associate professor Epidemiology Department Irkutsk State Medical University, 1 Krasnoevosstanie st., Irkutsk, 664003, Russia. +7(914) 902-18-05, bayanova_tanya@mail.ru. ©Bayanova TA et al.

annually. **Conclusions.** Increasing adherence to flu vaccination among medical students and doctors will help increase adherence to vaccination among the population, increase coverage of preventive vaccinations, and reduce the incidence of influenza.

Key words: flu, vaccination, commitment, health professionals

No conflict of interest to declare.

For citation: Bayanova TA, Petrova AG, Vanyarkina AS, et al. Adherence Population to Vaccination of Influenza: Survey Results. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2021;20(1): 69–75 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-1-69-75>.

Введение

Грипп остается одной из самых актуальных медицинских и социально-экономических проблем. Сезонные эпидемии гриппа по-прежнему представляют собой существенную угрозу общественному здоровью, ежегодно приводя к значительному росту заболеваемости и смертности населения в разных странах мира. Причиной заболевания у людей являются вирусы гриппа типов А (H1N1), А (H3N2) и В. Повышенному риску развития тяжелой болезни или осложнений в результате инфицирования подвергаются беременные женщины, дети в возрасте до 59 месяцев, пожилые люди, люди с хроническими нарушениями здоровья и люди с ослабленным иммунитетом [1]. Работники здравоохранения подвергаются высокому риску инфицирования вирусом гриппа во время контактов с пациентами и могут способствовать дальнейшей передаче инфекции, особенно людям из групп риска [2,3].

Вакцинация является наиболее эффективным путем снижения заболеваемости и смертности от гриппа и вызываемых им осложнений. Вакцинация особенно важна для людей, подвергающихся высокому риску развития осложнений, а также проживающих с ними или осуществляющих уход [4,5]. Несмотря на достаточно высокие уровни охвата вакцинацией против сезонного гриппа, уровень приверженности к вакцинации среди разных групп населения недостаточный. В значительной мере этому способствует антипрививочная пропаганда, в результате чего мы наблюдаем массовые отказы от вакцинации, снижение охвата декретированных групп населения профилактическими прививками [6].

ВОЗ рекомендует ежегодную вакцинацию для следующих групп населения: беременные женщины на любом сроке беременности; дети в возрасте от 6 месяцев до 5 лет; пожилые люди (старше 65 лет); люди с хроническими нарушениями здоровья; работники здравоохранения [1,7].

Специфическая профилактика является общепризнанной мерой борьбы с гриппом и проводится в РФ в рамках Национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям.

Цели исследования – оценка информированности родителей, врачей разных специальностей и студентов медицинского университета о вопросах вакцинопрофилактики гриппа, выявление факторов, влияющих на снижение приверженности

вакцинации, и определение оптимальных подходов для увеличения приверженности иммунопрофилактике гриппа.

Материалы и методы

С ноября 2018 г. по январь 2019 г. было проведено добровольное анонимное анкетирование трех групп респондентов:

- 1) Родители детей, посещавших детскую поликлинику или проходивших лечение в педиатрическом стационаре, а также будущие мамы – пациентки женских консультаций (n = 1620); респондентам была предложена оригинальная анкета из 15 вопросов демографического и социального характера о степени информированности и необходимости иммунопрофилактики, а также приверженности вакцинации в целом и, в частности, против гриппа. Репрезентативность выборки обеспечивалась включением в нее не менее 10% пациентов, прикрепленных к каждой медицинской организации.
 - 2) Врачи разных специальностей (n = 324), которым была предложена оригинальная анкета из 12 вопросов с выяснением демографических и профессиональных характеристик, степени информированности о необходимости иммунопрофилактики у пациентов, а также приверженности к вакцинации. В анкету были включены вопросы, отражающие желание врачей прививаться самим и прививать своих детей.
 - 3) Студенты медицинского университета (n = 433), из них обучающиеся: по специальности «Лечебное дело» (ЛД) (4, 6 курсы) – 119; по специальности «Педиатрия» (4, 5 курсы) – 153; по специальности «Медико-профилактическое дело» (МПД) (1, 5, 6 курсы) – 161. Респондентам была предложена оригинальная анкета из 12 вопросов с выяснением степени информированности о необходимости иммунопрофилактики гриппа и приверженности вакцинации. Участникам исследования предлагалось выбрать один из предложенных вариантов ответов или выразить собственное суждение. Репрезентативность выборки обеспечивалась включением в нее от 10 до 30% студентов, обучающихся по разным специальностям.
- Анализировались только корректно и полностью заполненные анкеты. Статистический анализ результатов исследования проведен

с использованием программы «Statistica 6.0». Данные представлены в виде абсолютных и относительных величин. Значимость различий для показателей, выраженных в долях, оценивали по доверительному интервалу с уровнем значимости 95% (95% ДИ). Статистическая значимость межгрупповых различий по качественным признакам оценивалась с помощью критерия χ^2 . Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез о существовании различий показателей между группами принят равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Приверженность

вакцинопрофилактике гриппа среди родителей

Основной когортой участников исследования стали родители средней возрастной группы – от 21 до 40 лет (1367/1620; 84,3%). Респондентами преимущественно были женщины (1145/1620; 70,6%). В опросе наиболее часто принимали участие люди с высшим (928/1620; 57,2%) и средним специальным образованием (479/1620; 29,5%). Проведенное исследование показало, что 98% (1590/1620) родителей прививают своих детей. Вся программу обязательной вакцинопрофилактики в соответствии с рекомендациями Национального календаря профилактических прививок получают большинство детей респондентов (1479/1590; 93%). Подавляющее большинство респондентов (91,7%) считают, что именно педиатр в поликлинике является важным звеном в получении информации о вакцинации. Анкетирование показало, что родители, которые прививают своих детей, значимо чаще мотивированы на повышение уровня своей осведомленности о прививках (72%; $p < 0,0001$) [8].

На вопрос относительно вакцинопрофилактики гриппа ответили 94,5% респондентов (1532/1620). Так, прививают только детей в семье 22,2% (309/1532) респондентов, прививаются против гриппа всей семьей 33,4% (512/1532); 13,8% (212/1532) – прививаются только взрослые и 32,5% (499/1532) респондентов не считают нужным прививаться против гриппа.

Приверженность вакцинопрофилактике гриппа среди врачей разных специальностей

В анкетировании приняли участие 324 врача разных специальностей, из них врачи-педиатры составили 49% (159/324). Основной когортой участников исследования стали врачи возрастной группы от 21 до 50 лет (251/324 – 77,5%). Среди участников анкетирования преобладали врачи, работающие в поликлиниках, – 53% (171/324).

Исследование показало, что большая часть участников анкетирования – 60% (191/324) – считают необходимым делать не только прививки, входящие в Национальный календарь профилактических прививок и календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям, но и от актуальных

инфекций, не входящих в календари для массовой вакцинации. Данную точку зрения разделяют многие педиатры (108/159 – 67,9%) и неонатологи (26/41 – 63,4%) и только 16,6% терапевтов (2/12). Свои знания в области вакцинопрофилактики оценили как «недостаточные» 50,9 % (165/324) респондентов, как «достаточные» – 49,1 % (159/324). Установлено, что статистически значимо чаще заявляют о «достаточном» уровне знаний по вопросам вакцинации педиатры (89/159 – 55,9%; $\chi^2 = 5,94$; $df = 1$; $p < 0,05$) и неврологи (19/27 – 70,4%; $\chi^2 = 4,46$; $p < 0,05$). «Недостаточными» свои знания по вопросам вакцинопрофилактики признали акушеры-гинекологи (28/42 – 66,6%; $\chi^2 = 4,78$; $p < 0,05$) и анестезиологи-реаниматологи отделения реанимации новорожденных (18/18 – 100%; $\chi^2 = 18,37$; $df = 1$; $p < 0,001$) [9]. Показано, что 36,7 % (119/324) опрошенных делают обязательные прививки, включая прививку от гриппа. При анализе приверженности вакцинации против гриппа врачей разных специальностей установлено, что прививаются против гриппа 37,1% (59/159) педиатров, 38,1% (16/42) акушеров-гинекологов, 46,3% (19/41) анестезиологов-реаниматологов (различия статистически не значимы).

Из общего числа участников опроса 80,8% (262) врачей имели детей. Вакцинируют своих детей согласно Национальному календарю профилактических прививок 63,7% (167/262). На вопрос касательно вакцинации против гриппа ответили 167 респондентов. Так, прививают против гриппа своих детей 58,7% респондентов (98/167): 44,6% педиатров, 36,1% акушеров-гинекологов, 65,7% неонатологов (различия статистически не значимы).

При этом результаты анкетирования показали, что 62% (212/324) врачей переубеждают родителей, сомневающихся в полезности вакцинации ребёнка, в том числе против гриппа, информируют о важности прививок, возможных нежелательных реакциях, последствиях инфекционных заболеваний и осложнений, которые они предотвращают.

Приверженность вакцинопрофилактике гриппа студентов медицинского университета

Анализ приверженности вакцинации против гриппа студентов-медиков показал: 69,2% (300/433) опрошенных считают необходимым прививаться от гриппа, 23,3% (101/433) – высказались против данной прививки и 6,9% (30/433) затруднились ответить.

Фактическая приверженность вакцинации против гриппа представлена на рисунке 1. Установлено, что студенты по специальностям «Медико-профилактическое дело» и «Лечебное дело» статистически значимо чаще считают необходимым прививаться от гриппа (128/161 – 79,5%; $\chi^2 = 12,35$; $p < 0,001$; 78/119 – 65,5%; $\chi^2 = 5,74$; $p < 0,05$ соответственно).

В целом ежегодно прививаются 17,3% студентов (75/433). Достоверно чаще ежегодно прививаются

Рисунок 1. Приверженность вакцинации против гриппа студентов медицинского университета разных специальностей

Figure 1. Commitment to flu vaccination of students of different medical specialties

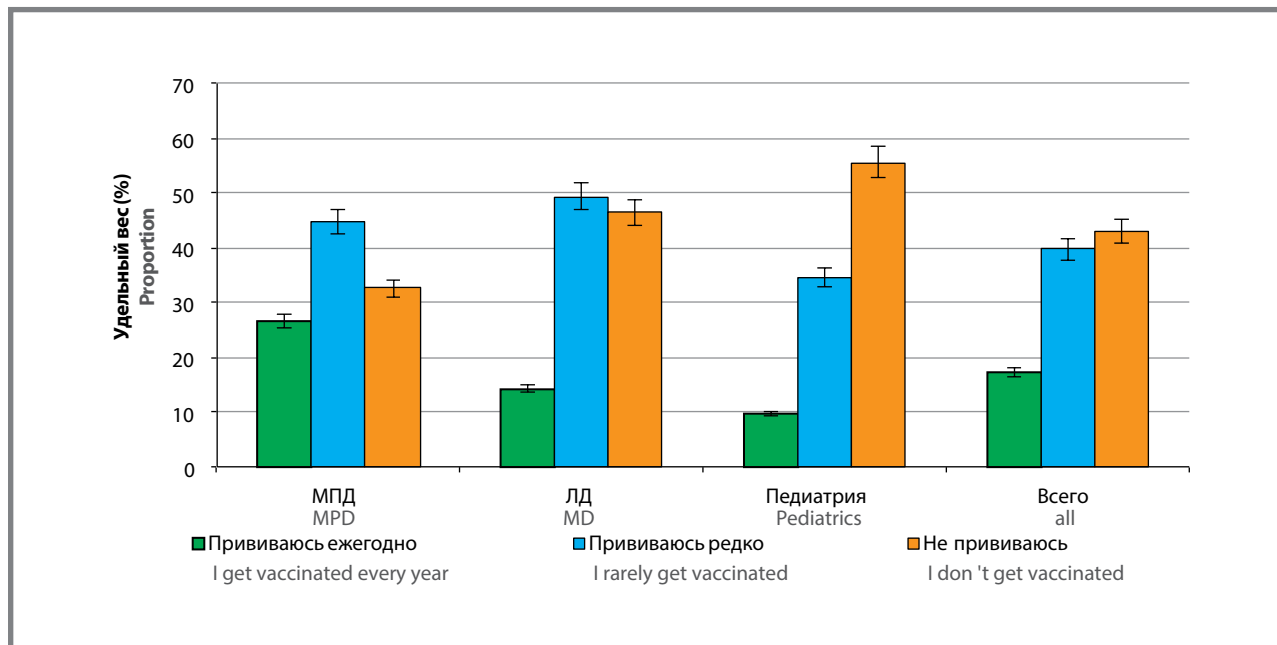


Таблица 1. Результаты анкетирования студентов (n = 433)

Table 1. Student survey results (n = 433)

	Всего (n = 433) 100% Total		Медико-профилактическое дело (n = 161) 77* Medical and preventive care		Педиатрия (n = 153) 119* Pediatrics		Лечебное дело (n = 119) 98* Medical care	
	абс.	% [95% ДИ]	абс.	% [95% ДИ]	абс.	% [95% ДИ]	абс.	% [95% ДИ]
Если не прививаетесь от гриппа ежегодно, то почему?*								
If you don't get the flu shot every year, why?*								
Считаю, что прививка бесполезна I believe that the vaccination is useless	86	29,3 [24,2÷34,4]	21	27,3 [22,2÷32,4]	35	29,4 [33,2÷37,4]	30	30,6 [21,5÷39,7]
Не доверяю качеству вакцины I don't trust the quality of the vaccine	68	23,1 [18,4÷27,8]	14	18,2 [9,8÷26,6]	28	23,5 [16,1÷30,9]	26	26,5 [17,9÷35,1]
Боязнь осложнений fear of complications	96	32,6 [27,3÷37,9]	34	44,2 [38,6÷49,8]	39	50,6 [41,8÷59,4]	23	23,4 [15,2÷31,6]
Мало известно о вакцинации little is known about vaccination	44	15 [9,7÷20,3]	8	10,3 [3,7÷16,9]	17	14,2 [8,1÷20,3]	19	19,4 [15,5÷23,3]
Считаете ли Вы себя информированным в вопросах вакцинопрофилактики гриппа?								
Do you consider yourself informed about flu vaccination?								
Да Yes	276	63,7 [59,2÷68,2]	105	65,2 [60,7÷69,7]	90	58,8 [51,2÷66,4]	81	68,0 [63,8÷72,2]
Нет No	75	17,3 [13,8÷20,8]	26	16,1 [11,0÷21,5]	30	19,6 [13,4÷25,6]	19	15,9 [12,5÷18,3]
Затрудняюсь ответить I can't answer	82	19 [15,5÷22,5]	30	18,6 [12,8÷24,4]	33	21,6 [15,2÷28,0]	19	15,9 [12,5÷18,3]

Примечание: * указали причину, по которой прививаются редко или не прививаются, 294 из 358 респондентов.
Note: *294 out of 358 respondents indicated the reason why they are rarely or not vaccinated.

студенты специальности «Медико-профилактическое дело» 33,5% ($\chi^2 = 8,73$; $p < 0,01$).

Указали причину, по которой ежегодно не прививаются, 294 респондента: боязнь осложнений – 32,6% (96/294); прививка бесполезна – 29,3% (86/294); нет доверия качеству вакцин – 23,1% (68/294); недостаток знаний о вакцинации – 15% (44/294). Большая часть опрошенных не имеет негативного отношения к вакцинации против гриппа (68,8%, 298/433). Отрицательное отношение к иммунопрофилактике сформировалось в результате: личного опыта – 12,0% (52/433), негативных позиции родственников и знакомых – 9,6% (42/433) и информации, полученной от сотрудников медицинских учреждений – 5,3% (23/433) и из средств массовой информации – 4,2% (18/433).

При оценке эффективности вакцинации большинство студентов (340/433; 78,5%) ответили, что иммунопрофилактика предотвращает развитие болезни и вызываемых ею осложнений, 21,4% (93/433) опрошенных полагают, что вакцинация не эффективна. Большинство опрошенных считают себя достаточно информированными в вопросах вакцинопрофилактики гриппа – 63,7% (276/433) и лишь 17,3% (75/433) отметили дефицит знаний в данном вопросе (табл. 1).

Однако на вопрос «Можно ли прививать беременных женщин против гриппа?» утвердительно ответили только 21,4% студентов (93/433), 43,6% (189/433) затруднились ответить, 34,7% (151/433) дали отрицательный ответ.

В ряде работ показано, что родители имеют достаточно высокий уровень приверженности вакцинации в рамках Национального календаря профилактических прививок – 98% и 93% из них соблюдают график вакцинации детей [8,10]. По результатам нашего анкетирования видно, что только 33% опрошенных прививаются против гриппа всей семьей; 22% респондентов прививают только детей; примерно треть респондентов не считают нужным вакцинироваться против гриппа. Наши результаты согласуются с данными других исследователей [11]. Таким образом, проблема низкой приверженности вакцинации против гриппа среди родителей остается крайне актуальной. Поддерживать высокий охват профилактическими прививками против гриппа возможно только при условии доверия населения к вакцинации [2,8].

Медицинские работники относятся к группам риска по заболеваемости гриппом. Большая часть врачей, участвовавших в анкетировании (60%) считают необходимым делать не только прививки, входящие в Национальный календарь профилактических прививок и календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям, но и те, что пока не включены в календари для массовой вакцинации. При этом, 50,9% респондентов оценивают свои знания в области иммунопрофилактики как «недостаточные».

Оценка приверженности вакцинации врачей различных специальностей позволила выявить,

что прививают своих детей против гриппа 58,7% респондентов и только 36,7% прививаются против гриппа сами. Низкая приверженность вакцинации медицинских работников отражена в работах [12–15], где показано, что до сих пор значительная часть медицинских работников в качестве причин отказа от вакцинации против гриппа указывают недоверие относительно безопасности вакцин, отрицание социальной пользы от вакцинации, негативное отношение к вакцинам, отсутствие достаточных знаний о гриппе. В исследовании, проведенном коллективом авторов, было установлено, что одна десятая часть врачей общей практики полностью не согласна с утверждением, что вакцинация работников здравоохранения имеет решающее значение для профилактики и борьбы с инфекциями [16]. Данные убеждения медицинских работников негативно отражаются на формировании приверженности вакцинации против гриппа у населения.

Охват профилактическими прививками в группах риска в соответствии с рекомендациями ВОЗ должен быть не менее 75% [7]. Особой группой риска по вакцинации против гриппа являются студенты медицинских специальностей, так как в процессе обучения они достаточно продолжительное время проводят в лечебно-профилактических организациях, контактируют с пациентами и, как следствие, подвержены тем же рискам, что и штатные медицинские работники. С одной стороны, как обучающиеся в учебных заведениях, студенты подлежат обязательной вакцинации согласно Национальному календарю профилактических прививок, с другой – это будущие врачи, у которых приверженность вакцинации против гриппа должна сформироваться при получении профессионального образования [17]. Проведенное нами исследование показало, что несмотря на специфику получаемого образования, приверженность вакцинации против гриппа студентов медицинского университета крайне низкая. Следует отметить, что в анкетировании принимали участие студенты старших и выпускных курсов, и среди них 69,2% считают необходимым прививаться, но прививаются ежегодно только 17,3%. Особые опасения вызывает то, что обучающиеся по специальностям «Лечебное дело» и «Педиатрия» статистически значимо реже прививаются против гриппа по сравнению со студентами медико-профилактического факультета (21,8% и 16,0% соответственно, против 33,5%). А ведь это будущие врачи, которые в дальнейшем, контактируя с пациентами или родителями, должны формировать у них приверженность вакцинации. Согласно мнению родителей, максимальной доверительностью пользуется информация, полученная именно от участковых педиатров [8,11].

Основными причинами непривитости студентов явились боязнь осложнений, недоверие к качеству вакцин, нехватка знаний о вакцинации, что можно объяснить недостаточной грамотностью и малой

информированностью, часто подкрепляемые негативными мифами о вакцинации.

По результатам анкетирования лишь незначительная часть студентов ответили положительно о необходимости вакцинации против гриппа беременных женщин (21,4%). Недостаток знаний обуславливают некомпетентность врачей в данном вопросе при выполнении ими своих профессиональных обязанностей.

Беременные относятся к группе риска по гриппу из-за вероятности осложнений, угрожающих развитию плода и способных привести к летальному исходу. В ранее проведенных исследованиях показан низкий уровень информированности медицинских работников по вопросам вакцинации против гриппа беременных: 73% опрошенных медицинских работников не рекомендовали вакцинацию против гриппа беременным, 33% сомневались в безопасности вакцинации, 13% вообще не знали о возможности вакцинации беременных против гриппа [15]. По заключению экспертов ВОЗ, единственным способом предотвращения возможных осложнений беременности в результате перенесенного гриппа является своевременная вакцинация [7,18].

Заключение

Проведенное нами исследование демонстрирует крайне низкую фактическую приверженность вакцинации против гриппа среди различных групп населения, включая врачей и студентов медицинского университета. Вакцинация против гриппа осуществляется в соответствии с Приказом Минздрава России от 21.03.2014 г. № 125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям», однако население в целом и значительная часть медицинского сообщества не считают данную прививку обязательной и прививаются сами/прививают своих детей согласно своим убеждениям. Повышение приверженности вакцинации, позитивное отношения к иммунизации в первую очередь необходимо формировать у врачей в процессе обучения в медицинском вузе [6,19]. В дальнейшем продолжить эту работу среди врачей всех специальностей в рамках непрерывного медицинского образования, что, безусловно, будет способствовать повышению приверженности вакцинации населения, в том числе против гриппа.

Литература

1. Всемирная организация здравоохранения. Грипп. Доступно на: [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal)). Дата обращения 12.03.2020.
2. Коншина О. С., Ерофеева М. К., Никифорова А. Н., Максакова В. Л. Вакцинопрофилактика гриппа в современных условиях. // Медицинский совет. 2016. №7. С. 86–89.
3. Полибин Р. В. Подходы к оценке эффективности иммунопрофилактики на примере гриппа. // Медицинский альманах. 2014. Т. 4, № 34. С. 74–77.
4. Даниленко Д. М., Соминина А. А., Комиссаров А. Б. и др. Эффективность вакцинации от гриппа в снижении частоты госпитализаций, оцененная на разных стадиях эпидемического цикла. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2019;18(5):63–69. doi: 10.31631/2073-3046-2019-18-5-63-69.
5. Cunningham AL, Garçon N, Leo O, et al. Vaccine development: From concept to early clinical testing. Vaccine 2016. №34. P. 6655–6664.
6. Брико Н. И., Миндлина А. Я., Галина Н. П. и др. Приверженность различных групп населения иммунопрофилактике: как изменить ситуацию? // Фундаментальная и клиническая медицина. 2019. Т. 4, № 4. С. 8–18. doi: 10.23946/2500-0764-2019-4-4-8-18.
7. World Health Organization. Vaccines against influenza WHO position paper – November 2012. Wkly Epidemiol Rec. 2012. №8 7. P. 461–476.
8. Ваняркина А. С., Петрова А. Г., Баянова Т. А. и др. Вакцинопрофилактика у детей: знания родителей или компетенция врача. // Тихоокеанский медицинский журнал. 2019. № 3. С. 23–28. doi: 10.34215/1609-1175-2019-4-23-28.
9. Петрова А. Г., Баянова Т. А., Ваняркина А. С., Рычкова Л. В. Мнение врачей различных специальностей о вакцинации: опасения и ожидания. Журнал инфектологии. 2020. Т. 12, № 2. С. 104–112. doi.org/10.22625/2072-6732-2020-12-2-104-112.
10. Дмитриев А. В., Федина Н. В., Ткаченко Т. Г. и др. Приверженность вакцинации различных слоев населения: результаты анкетирования // Детские инфекции. 2019. Т. 18, № 4. С. 32–37.
11. Крамарь Л. В., Невинский А. Б. Роль врача-педиатра в формировании приверженности родителей к вакцинации детей против гриппа. // Детские инфекции. 2015. № 3. С. 64–67.
12. Lorenz T, Marshall D, Wrigh Kt, et al. Seasonal influenza vaccination of healthcare workers: systematic review of qualitative evidence. // BMC Health Serv Res. 2017. Vol. 17, №1. P. 732. doi: 10.1186/s12913-017-2703-4.
13. Vallée-Tourangeau G, Promberger M, Moon K, et al. Motors of influenza vaccination uptake and vaccination advocacy in healthcare workers: Development and validation of two short scales. // Vaccine. 2018. Vol.36, №44. P. 6540–6545. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.08.025.
14. Dini G, Toletone A, Sticchi L, et al. Influenza vaccination in healthcare workers: A comprehensive critical appraisal of the literature. // Hum Vaccin Immunother. 2018. Vol.14, № 3. P. 772–789. doi: 10.1080/21645515.2017.1348442.
15. Брико Н. И., Салтыкова Т. С., Герасимов А. Н. и др. Отношение беременных и медицинских работников к вакцинации против гриппа. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2017;1(92):55–61.
16. Levi M, Bonanni P, Biffino M, et al. Influenza vaccination 2014–2015: Results of a survey conducted among general practitioners in Italy. // Hum Vaccin Immunother. 2018. Vol.14, №6. P. 1342–1350. doi: 10.1080/21645515.2018.1430543.
17. Азлуллини С.Т., Хасанова Г.Р., Азлуллин Д.Р. и др. Анализ причин непривитости студентов медицинских специальностей против гриппа. Медицинский альманах. 2017. Т. 4, № 49. С. 94–96.
18. Вакцинация беременных против гриппа. Федеральные клинические рекомендации. Москва, 2015. – 42 с.
19. Сохтер В. М., Минеева Т. Н. Методические подходы к пропаганде вакцинопрофилактики гриппа. // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2015. Т. 1, № 59. С. 23–28.

References

1. World Health Organization: Influenza. Available at: [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal)) Accessed: 12.03.2020.
2. Konshina OS, Yerofeyeva MK, Nikiforova AN, Maksakova VL. Preventive vaccination against influenza today. Medicinskij sovet. 2016;(7):86–89.
3. Polibin RV. Podhody k ocenre ehffektivnostiimmunoproflaktiki na primere grippa. Medicinskij almanah. 2014;4(34):74–77 (In Russ).
4. Danilenko DM, Somnina AA, Komissarov AB, et al. Influenza Vaccine Effectiveness Assessed at Different Stages of the Epidemic Cycle in Reducing the Frequency of Hospitalization with Influenza. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2019; 18 (5):63–69. (In Russ). <https://doi: 10.31631/2073-3046-2019-18-5-63-69>.
5. Cunningham AL, Garçon N, Leo O, et al. Vaccine development: From concept to early clinical testing. Vaccine. 2016;34:6655–6664.
6. Nikolaj I. Briko, Alla Ya. Galina, Vladimir A. Korshunov, Roman V. Polibin. Adherence to immunoprevention: how to change the situation? // Fundamental and Clinical Medicine. 2019; 4(4): 8–18. (In Russ) doi: 10.23946/2500-0764-2019-4-4-8-18.
7. World Health Organization. Vaccines against influenza WHO position paper – November 2012. Wkly Epidemiol Rec. 2012;87:461–476.

8. Vanyarkina AS, Petrova AG, Bayanova TA, et al. Preventive vaccination in children: Parents' knowledge or physician's competence. *Pacific Medical Journal*. 2019;3:23–8. (In Russ). doi: 10.34215/1609-1175-2019-4-23-28.
9. Petrova AG, Bayanova TA, Vanyarkina AS, Rychkova LV. Views of the physicians of different specialties on the vaccination: concerns and expectations. *Journal Infectology*. 2020;12(2):104–112. (In Russ). doi.org/10.22625/2072-6732-2020-12-2-104-112
10. Dmitriev AV, Fedina NV, Tkachenko TG, et al. Adherence to vaccination for various populations: survey results. *Children's Infections*. 2019;18(4):32–37. (In Russ). doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-4-32-37.
11. Kramar LV, Nevinsky AB. The Role of the Pediatrician in Forming of the Parental Compliance for Influenza Vaccination. *Children's Infections*. 2015;3:64–67. (In Russ).
12. Lorenc T, Marshall D, Wright K, et al. Seasonal influenza vaccination of healthcare workers: systematic review of qualitative evidence. *BMC Health Serv Res*. 2017;17(1):732. doi: 10.1186/s12913-017-2703-4.
13. Vallée-Tourangeau G, Promberger M, Moon K, et al. Motors of influenza vaccination uptake and vaccination advocacy in healthcare workers: Development and validation of two short scales. *Vaccine*. 2018;36(44):6540–6545. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.08.025
14. Dini G, Toletone A, Sticchi L, et al. Influenza vaccination in healthcare workers: A comprehensive critical appraisal of the literature. *Hum Vaccin Immunother*. 2018;14(3):772–789. doi: 10.1080/21645515.2017.1348442.
15. Briko NI, Saltykova TS, Gerasimov AN, et al. The Attitude of Pregnant Women and Health Workers for Influenza Vaccination. *Epidemiologiya i vakcinoprofilaktika*. 2017;1(92):55–61. (In Russ).
16. Levi M, Bonanni P, Biffino M, et al. Influenza vaccination 2014-2015: Results of a survey conducted among general practitioners in Italy. *Hum Vaccin Immunother*. 2018; 14(6): 1342–1350. doi: 10.1080/21645515.2018.1430543.
17. Agliullina ST, Hasanova GR, Agliullin DR, et al. Analiz prichin neprivitosti studentov medicinskih special'nostej protiv grippa. *Medicinskij al'manah*. 2017;4(49):94–96.
18. Vakcinaciya beremennyh protiv grippa. *Federal'nye klinicheskie rekomendacii*. - Moskva, 2015. – 42 s.
19. Soyher VM, Mineeva TN. Approaches for prevention of vaccinal of the influenza. *Zdorove. Medicinskaya ehkologiya. Nauka*. 2015;1(59):23–28.

Об авторах

- **Татьяна Александровна Баянова** – к. м. н., доцент кафедры эпидемиологии Иркутского государственного медицинского университета. Иркутск, 664003, ул. Красного восстания, д. 1. +7 (914) 902-18-05, bayanova_tanya@mail.ru. 0000-0003-4289-3460.
- **Алла Германовна Петрова** – д. м. н., профессор, главный научный сотрудник, заведующая лабораторией инфектологии и иммунопрофилактики в педиатрии Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека, Иркутск. +7 (914) 888-90-05, rudial75@gmail.com. 0000-0002-7965-8061.
- **Анастасия Сергеевна Ваняркина** – к. м. н., научный сотрудник лаборатории инфектологии и иммунопрофилактики в педиатрии Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека, Иркутск. +7 (902) 766-12-16, avanyarkina@yahoo.com. 0000-0001-8434-1600.
- **Наталья Юрьевна Куприянова** – к. м. н., доцент кафедры эпидемиологии Иркутского государственного медицинского университета, Иркутск, 664003, ул. Красного восстания, д.1. +7 (914) 877-20-22, knaur@mail.ru. 0000-0003-2393-6955.
- **Татьяна Анатольевна Гаврилова** – заместитель начальника отдела эпидемиологического надзора, Управление Роспотребнадзора по Иркутской области, Иркутск. +7 (3952) 24-33-67, gtairkusk@yandex.ru.

Поступила: 23.03.2020. Принята к печати: 22.01.2021.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Tatiana A. Bayanova** – Cand. Sci. (Med.), associate professor Epidemiology Department Irkutsk State Medical University, 1 Krasnoevosstanie st., Irkutsk, 664003, Russia. +7 (914) 902-18-05, bayanova_tanya@mail.ru. 0000-0003-4289-3460.
- **Alla G. Petrova** – Dr. Sci. (Med.), Professor Head of Department of Infectious Diseases and Immunoprophylaxis in Pediatrics Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russia. +8 (914) 888-90-05, rudial75@gmail.com. 0000-0002-7965-8061.
- **Anastasiya S. Vanyarkina** – Cand. Sci. (Med.), researcher in the Department of Infectious Diseases and Immunoprophylaxis in Pediatrics Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russia. +7 (902) 766-12-16, avanyarkina@yahoo.com. 0000-0001-8434-1600.
- **Natalya Yu. Kupriyanova** – Cand. Sci. (Med.), associate professor Epidemiology Department Irkutsk State Medical University, 1 Krasnoevosstanie st., Irkutsk, 664003, Russia. +7 (914) 877-20-22, knaur@mail.ru.
- **Tatiana A. Gavrilova** – Federal Service on surveillance for consume rights protection and human well-being in Irkutsk region, Head of the Epidemiology Department, Irkutsk. +7 (3952) 24-33-67, gtairkusk@yandex.ru.

Received: 23.03.2020. Accepted: 22.01.2021.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

ИНФОРМАЦИЯ РОСПОТРЕБНАДЗОРА

ВОЗ подтверждает данные Роспотребнадзора о первом в мире случае инфицирования человека вирусом гриппа птиц A(H5N8)

01.03.2021 г.

Всемирная организация здравоохранения подтвердила сведения Российской Федерации о первом в мире случае инфицирования человека вирусом гриппа птиц A (H5N8).

26 февраля на сайте Всемирной организации здравоохранения размещена официальная информация о признании российских научных сведений, полученных ГНЦ «Вектор» Роспотребнадзора о лабораторном подтверждении первого в мире случая инфицирования человека вирусом гриппа птиц A (H5N8).

Всемирная организация здравоохранения высоко оценила незамедлительные меры реагирования национальных властей, включая все противозидемические мероприятия.

ВОЗ находится в контакте с Роспотребнадзором, в том числе по вопросам осуществления мер, необходимых для таких случаев, и с Глобальной системой ВОЗ по надзору за гриппом и реагированию (GISRS) по дальнейшему анализу и оценке вирусных материалов и образцов сывороток.

Столь оперативно и достоверно подтвержденные данные о первом в мире случае инфицирования человека гриппом A(H5N8) – безусловная

победа российской системы надзора за опасными инфекционными заболеваниями.

Оперативная расшифровка вспышки высокопатогенного гриппа птиц позволяет Российской Федерации и всему мировому научному сообществу уже сегодня начать работу над тест-системой, а в перспективе и вакциной, для того, чтобы уметь распознать это заболевание у людей и профилировать его.

Это научное открытие ГНЦ «Вектор» Роспотребнадзора позволяет предупредить ученых, практиков и граждан во всем мире и принять необходимые меры до того, как вирус приобретет опасные свойства.

В связи с постоянно меняющейся природой вирусов гриппа ВОЗ продолжает подчеркивать важность глобального эпиднадзора для выявления вирусологических, эпидемиологических и клинических изменений, связанных с циркулирующими вирусами гриппа, которые могут повлиять на здоровье человека.

Источник: https://www.rospotrebnadzor.ru/about/info/news/news_details.php?ELEMENT_ID=17001

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-1-76-91>

Различные технологии получения пневмококковых иммуногенов: определение новых подходов к их разработке

И. М. Грубер*, О. М. Кукина, Н. Б. Егорова, О. В. Жигунова

ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова

Резюме

Актуальность. Применение во всем мире пневмококковых вакцин, в частности конъюгированных (PCV), привело к значительному снижению частоты инвазивных пневмококковых заболеваний у вакцинированных детей и у непривитых людей всех возрастов как при носительстве, так и при увеличении резистентности пневмококка к антибиотикам. Однако «невакцинные» серотипы и бескапсульные (нетипируемые) штаммы стали основными причинами пневмококковых заболеваний. Это требует новых подходов при разработке вакцин, способных привести к серотипнезависимой защите, особенно детей, пожилых и иммунокомпрометированных людей. Пневмококковая вакцина должна защищать от широкого спектра серотипов, индуцировать мукозальный и системный иммунитет, снижать первичную назальную колонизацию и инвазивные формы. **Цель.** Обзор посвящен анализу экспериментальных разработок инновационных вакцин на основе протективных белковых антигенов (PPV) с капсульными полисахаридами, адъювантами, системой доставки антигена, а также инактивированных цельноклеточных (WCV) и живых аттенуированных. Особое внимание уделено методам мукозальной иммунизации, учитывая тропизм пневмококка к слизистым верхних и нижних дыхательных путей. **Заключение.** На данном этапе наиболее перспективными представляются препараты на основе бактериальных лизатов (PWCV) и протективных белковых антигенов (PspA, dPly), а также этих антигенов в сочетании с адъювантами и, возможно, с некоторыми этиологически наиболее значимыми капсульными полисахаридами.

Ключевые слова: пневмококковые конъюгированные вакцины, серотипнезависимая защита, протективные белковые антигены, адъюванты, бактериальные лизаты, мукозальная иммунизация

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Грубер И. М., Кукина О. М., Егорова Н. Б. и др. Различные технологии получения пневмококковых иммуногенов: определение новых подходов к их разработке. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2021;20(1): 76–91. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-1-76-91>.

Different Technologies for Obtaining Pneumococcal Immunogens

IM Gruber**, OM Kukina, NB Egorova, OV Zhigunova

Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russia

Abstract

Relevance. The worldwide use of pneumococcal vaccines, in particular conjugated vaccines (PCV), has led to a significant reduction in the incidence of invasive pneumococcal diseases in both vaccinated children and unvaccinated people of all ages. However, "non-vaccine" serotypes and capsule-free (non-typed) strains have become the main causes of pneumococcal disease, as with carriage, with an increase in antibiotic resistance. This requires new approaches in the development of vaccines that can lead to serotype-independent protection, especially in children, the elderly and immunocompromised people. The pneumococcal vaccine should protect against a wide range of serotypes, induce mucosal and systemic immunity, and reduce primary nasal colonization, as well as invasive forms. **Aim.** The review is devoted to the analysis of experimental development of innovative vaccines based on protective protein antigens (PPV), including in combination with capsular polysaccharides, using adjuvants or antigen delivery systems, as well as inactivated whole cell preparations (WCV) and live attenuated vaccines. Particular attention is paid to the methods of mucosal immunization, taking into account the tropism of pneumococcus in relation to the mucous membranes of the upper and lower respiratory tract. **Conclusion.** At this stage, the most developed and promising are drugs based on bacterial lysates (PWCV) and protective protein antigens (PspA, dPly), as well as these antigens mixed with adjuvants, and, possibly, with some etiologically most significant capsular polysaccharides.

Keywords: pneumococcal conjugate vaccines, serotype-independent protection, protective protein antigens, adjuvants, bacterial lysates, mucosal immunization

No conflict of interest to declare.

For citation: Gruber IM, Kukina OM, Egorova NB, et al. Different Technologies for Obtaining Pneumococcal Immunogens. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2021;20(1): 76–91 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-1-76-91>.

* Для переписки: Грубер Ирина Мироновна, д. м. н., профессор, заведующая лабораторией экспериментальной микробиологии НИИ вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова, 105064, Россия, Москва, Малый Казённый переулок, 5А. +7 (495) 916-20-47, igruber_instmech@mail.ru. ©Грубер И. М. и др.

** For correspondence: Gruber Irina M., Dr. Sci (Med), professor, Head of the Laboratory of Experimental Microbiology Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, 5A Malyy Kazonnyy pereulok, Moscow, 105064, Russia. +7 (495) 916-20-47, igruber_instmech@mail.ru. ©Gruber IM et al.

Известно, что широкое применение во всем мире пневмококковых вакцин, в частности конъюгированных (PCV), привело к значительному снижению частоты инвазивных пневмококковых заболеваний как у вакцинированных детей, так и у непривитых людей всех возрастов. Однако «невакцинные» серотипы, новые серотипы и бескапсульные (нетипируемые) штаммы пневмококка стали основными причинами заболеваний при их носительстве и на фоне роста их резистентности к антибиотикам. Это требует поиска новых подходов к разработке вакцин с широким покрытием всех возможных вариантов пневмококков. Фокусируясь на определении консервативных антигенов, способных обеспечивать серотипнезависимую защиту, особенно детей, пожилых и иммунокомпрометированных людей.

Пневмококковая вакцина должна защищать от широкого спектра серотипов (их известно 98), индуцировать мукозальный и системный иммунитет, снижать первичную назальную колонизацию и инвазивные формы [1–8]. Основные типы инновационных вакцин разрабатываются на основе протективных белковых антигенов (PPV) в комплексе с капсульными полисахаридами с использованием адъювантов или систем доставки антигена. Создаются также инактивированные цельноклеточные препараты (WCV) и живые аттенуированные вакцины, способные охватывать большинство пневмококковых штаммов.

Цель настоящего сообщения – представить обзор опубликованных в основном в последние 5 лет результатов экспериментальных разработок инновационных вакцин, а также, по возможности, рассмотреть судьбу пневмококковых вакцин, которые к 2016–2017 гг. находились на различных стадиях клинических исследований. Поскольку мишенью для *S. pneumoniae* является слизистая дыхательных путей, эффективная пневмококковая вакцина должна обеспечивать не только защиту от инвазивной инфекции, но также от колонизации дыхательной системы. Исследователи считают, что потенциальной стратегией защиты от пневмококковых заболеваний может быть создание вакцин, индуцирующих мукозальный и системный иммунитет. Остановившись прежде всего на результатах исследований в отношении пневмококковых белковых вакцин (PPV), следует отметить, что в большинстве работ внимание уделено основным факторам вирулентности (патогенности), представленным пневмококковыми поверхностными белками (в основном PspA, а также PspC, цитотоксическим белком пневмолизинном – Ply, белками гистидиновой триады – PhtD), играющими критическую роль в назофарингеальной колонизации, передаче и поражении тканей, а также другими белками (PsaP, PcpA, PrtA).

Использование белковых пневмококковых антигенов

Пневмококковый поверхностный белок A (PspA) – ключевой фактор вирулентности пневмококка

[9] присутствует на клеточной поверхности почти всех пневмококковых штаммов. Он является холин-связывающим белком, который способствует уклонению от иммунитета, ингибируя фиксацию комплемента на поверхности бактериальной клетки, и связывает лактоферрин, блокирует этот бактерицидный пептид, предотвращая его проникновение через бактериальную мембрану [10]. Было показано, что PspA состоит из 5 доменов: 1 – сигнальный пептид, 2 – вариабельный N-концевой α -спиральный высоко заряженный; 3 – богатая пролином антиген-консервативная область (PRR), которая часто прерывается непролиновым блоком (NPB) и 4 – холин-связывающим доменом, прикрепляющим белок к наружной мембране клеточной стенки бактерии; 5 – C-терминальная область – короткий гидрофобный хвост. Установлено, что N-терминальная область PspA поверхностно доступна, имеет спиральную структуру с протективным эпитопом и может быть разделена на 3 области – A, B и C [11]. На основании исследования 24 аллелей генов *pspA* установлена их мозаичность, что определяет серологическую вариабельность PspA [12]; именно более 100 аминокислот C-области известны как «В-окно» или область, определяющая клайд (clade-defining region – CDR). Сходство аминокислотной последовательности в «В-окне» различных пневмококковых штаммов является основой классификации PspA на 3 семейства, распределенных на 6 клаидов [13,14]. Иммунизация здоровых взрослых рекомбинантным фрагментом PspA, содержащим N-концевую область, выявила в I фазе клинических исследований перекрестно-реактивные антитела [15], способные индуцировать пассивную защиту у мышей [16]. Фрагменты PspA, соответствующие полным N-концевым областям PspA, защищали мышей от инвазивной пневмококковой инфекции (ИПИ), вызванной штаммом, экспрессирующим гомологичный PspA [17]. При этом была показана важность C-концевых 104 и N-концевых 115 аминокислот α -спиральной области PspA в перекрестной защите мышей от ИПИ. Вместе с тем существуют опасения относительно способности PspA перекрестно реагировать с человеческим белком миозином, что может приводить к аутоиммунной кардиологической патологии [8].

В масштабном комплексном исследовании, проведенном Kawaguchiya M с соавт. [18] через 6 лет после регистрации в Японии вакцины PCV13, были изучены 678 неинвазивных пневмококковых изолятов, из которых 596 (87,9%) относились к невакцинным серотипам. Наиболее распространены были 15A, 35B, 15C и 23A (14,5; 11,8; 9,3 и 9,0% соответственно), причем 96,6% обладали генами резистентности к макролидам *erm(B)* и *mef(A/E)*. PspA 1, 2 и 3 семейства были определены у 42,3; 56,6 и 0,6% изолятов соответственно, и исследование нуклеотидной последовательности CDR выявило высокую идентичность (90–100%) среди клаидов одного семейства и 57–69% – между 1

и 2 семействами. Использование PspA, относящихся к наиболее распространенным среди изолятов 1 и 2 семействам (соответственно, 1–5 клайдам), наиболее часто рассматривается как кандидат в вакцинный препарат [8]. При изучении перекрестного иммунного ответа на рекомбинантные PspA белки двух семейств было показано, что перекрестной антигенной и протективной активностью обладали фрагменты PspA4 и PspA5, относящиеся ко 2 семейству [19]. Akbari E с соавт. [20] изучили протективный ответ на два рекомбинантных антигена PspA – PspA₄ABC и PspAB₁₋₅, полученных из двух штаммов *E. coli*, сконструированных путем трансформации вектора, содержащего последовательности фрагментов ДНК генов, кодирующих N-терминальную область ABC штамма *S. pneumoniae* EF5668 (4 клайда 2 семейства) и В область 1–5 клайдов 5 разных штаммов соответственно. При изучении иммуногенности антигенов *in vivo* установлено, что после интраназального и внутрибрюшинного (в/бр) заражения иммунизированных мышей штаммом *S. pneumoniae* ATCC 6355 (серотип 5, 2 клайд PspA) наблюдалось снижение назофарингеальной колонизации и более высокая протективная активность у мышей, иммунизированных PspAB₁₋₅ – антигеном В-области всех 5 клайдов. Кроме того, сыворотка этих мышей в большей степени способствовала прикреплению С3 компонента комплемента и показала в ИФА перекрестную активность антител по отношению к PspA всех 5 клайдов.

MA da Silva с соавт. [21] считают, что при конструировании конъюгированных с капсульными полисахаридами вакцин пневмококковые поверхностные белки могут быть альтернативой гетерологичным белкам (CRM197 или столбнячному токсиду). Они изучили функциональную и перекрестную иммунологическую активность антител, индуцированных при подкожной (п/к) иммунизации мышей BALB/с конъюгатом PS14-mPspA4Pro (mPspA4Pro – модифицированный формальдегидом PspA 4 клайда 2 семейства с N-терминальным участком+ пролиновый блок, конъюгированный с полисахаридом 14 серотипа – PS14), отдельными компонентами и их смесью. При введении конъюгированной вакцины было установлено повышение титра анти-PS14 IgG и снижение титра анти- PspA4, по сравнению с введением смеси этих компонентов. Это свидетельствует о том, что при конъюгации изменяется профиль белкового эпитопа.

Опсонофагоцитарная активность является основным показателем функциональной активности антител *in vitro* и зависит от связывания антител и фиксации комплемента, что ведет к гибели бактерий и клиренсу. Так, несмотря на снижение уровня PspA4-антител, индуцированных конъюгатом, их функциональность была установлена по опсонофагоцитарной активности в отношении 14 пневмококковых штаммов разных серотипов с PspA, относящимся к 1–5 клайдам

двух семейств. Снижение числа КОЕ при использовании сывороток к конъюгату по сравнению со смесью было значительнее или сопоставимо. Мыши, иммунизированные п/к конъюгатом, были защищены от назальной колонизации штамма гетерологичного серотипа- 6В № 0603 с PspA 1 клайда. Таким образом, конъюгация mPspA4Pro с PS14 обеспечивала ожидаемое увеличение IgG по отношению к полисахаридному фрагменту, что указывает на ее эффективность в модификации антигена в Т-клеточно-зависимый. Кроме того, установлено, что анти-PS14-антитела являются функциональными и снижают количество КОЕ в анализе опсонофагоцитарного киллинга. Важно также, что конъюгат PS14-mPspA4Pro сохраняет антигенные свойства молекулы mPspA4Pro, поскольку сыворотка к конъюгату обладает опсонофагоцитарными свойствами, сравнимыми со свойствами свободных белков, к большой группе штаммов, в том числе в отношении защиты от колонизации.

Некоторые белковые пневмококковые факторы вирулентности (PsaA, PspC, PspA, PcpA, Ply, и PhtD) были определены как кандидаты в вакцину [22]. При обследовании младенцев у них была установлена естественная индукция антител к этим антигенам в результате назофарингеальной колонизации и развития инфекции дыхательных путей, а также, вероятно, после многократных вакцинаций, которые проводят во многих странах младенцам с двухмесячного возраста [23].

Ранее было показано, что из ряда изученных белков PhtD (белки гистидиновой триады), PcpA (холинсвязывающий белок) и PlyD1 (нетоксичный дериват пневмолизина) были более иммуногенны, формируя естественную защиту детей, как здоровых, так и страдающих рецидивирующим острым средним отитом (ОСО) [24]. Так, группу детей шестимесячного возраста, у которых отмечали назофарингеальную колонизацию (49 – с рецидивирующим ОСО и 771 – без ОСО), наблюдали до возраста 25 месяцев и установили, что динамика уровня сывороточных IgG к PhtD, PcpA и PlyD1 развивалась синхронно в обеих группах по отношению к 3 приведенным белкам, при этом не было отмечено значительного увеличения IgM к PcpA. Авторы заключили, что эти антигены аналогично иммуногенны и поэтому совместимы для комбинирования в трехвалентной белковой вакцине для борьбы с назофарингеальной колонизацией и профилактикой ОСО.

При комбинации цельных белков с белковыми фрагментами была установлена защита мышей от различных болезней, вызываемых пневмококками. Такой подход объединяет полноразмерные белки с различными белковыми фрагментами для усиления их потенциала в качестве вакцинных антигенов. В моделях активной и пассивной иммунизации пептиды, полученные из холинсвязывающего белка А (CbpA), которые участвуют в адгезии к клеткам легких, слитые с детоксицированным

пневмолизин, индуцирующим образование пор в мембране эукариотических клеток, защищали мышей от пневмококкового носительства, отита, пневмонии, бактериемии, менингита и менингококкового сепсиса [25]. Было показано, что фрагменты PspA, слитые с производными пневмолизина, усиливают иммунный ответ, опосредованный перекрестно-реактивными антителами, и отложение комплемента на гетерологичные штаммы, что обеспечивает защиту от фатального заражения и снижение колонизации носоглотки мышей [26]. Chen A с соавт. [27] показали, что поливалентные пневмококковые белковые вакцины, содержащие пневмолизиды с эпитопами/фрагментами CbpA и/или PspA, обеспечивают защиту животных на моделях сепсиса, менингита и очаговой пневмонии.

На двух мышиных моделях (BALB/cOlaHsd (H-2^d) и C57BL/6J (H-2^b)) было проведено исследование Т-клеточного ответа на детоксицированный пневмолизин (PlyD1), который считают одним из кандидатов в белковую вакцину для защиты от инфекций, вызванных *S. pneumoniae* [28]. Мышей вакцинировали п/к PlyD1 с алюминиевым адъювантом (Al-AD) или без него и определяли индукцию нейтрализующих анти-Ply IgG (в основном IgG1) у обеих линий мышей, причем при вакцинации без адъюванта значительно более высокий уровень нейтрализующих антител был индуцирован у мышей линии BALB/c. Для скрининга единичных иммунодоминантных пептидов использовали синтетические пептиды, охватывающие полноразмерный Ply, что позволило идентифицировать один иммунодоминантный и три субдоминантных природных эпитопа у обеих линий мышей. Эти эпитопы, идентифицированные у мышей, могут быть использованы для исследований Т-клеток человека, поскольку последовательности PlyD1, отобранные *in vivo* на мышах, имели значительное совпадение с предсказанными гуманизированными эпитопами людей. Цитокиновый ответ показал в основном профиль Th2 с низким уровнем цитокинов Th1 у обеих линий мышей. Таким образом, авторы определили, что PlyD1 является В-клеточным иммуногеном у мышей BALB/c и у мышей C57BL/6 индуктором антител с нейтрализующей способностью, также выявили различные эпитопы Т-клеток, варьировавшие в двух изученных мышиных линиях. Распознавание таких Т-клеточных эпитопов может стимулировать цитокиновый ответ и помогать защитным реакциям В-клеток против пневмококковой инфекции. Если идентифицированные PlyD1-специфичные области Т-клеток будут подтверждены у людей, по мнению авторов [28], они могут быть использованы либо в качестве пневмококк-специфичного белка-носителя в полисахаридной конъюгированной вакцине, либо в качестве компонента белковой вакцины, что требует дальнейшего изучения.

PrtA, поверхностный белок пневмококка, был идентифицирован скринингом библиотеки

экспрессии пневмококкового генома с использованием сыворотки выздоравливающего пациента [29] и идентифицирован как сериновая протеаза. Ген *prtA* распространен и консервативен среди штаммов *S. pneumoniae*. Аминокислотная последовательность PrtA, содержащего каталитические домены, была высоко консервативна среди 78 клинических изолятов пневмококка, представляющих 22 различных серотипа, включая штамм D39 (серотип 2). Было показано, что делеция гена *prtA* в *S. pneumoniae* D39 снижала летальность мышей через 36 часов после в/бр заражения [30] и облегчала течение пневмонии после интраназального заражения [31].

Адъюванты и их значение при иммунизации белковыми антигенами

Поскольку известно, что белковые антигены, даже содержащие оптимальные В-клеточные и Т-клеточные эпитопы, слабо иммуногенны, они требуют использования носителей и адъювантов (AD). На протяжении многих лет наиболее распространенным AD был основанный на Al(OH)₃ (Al-AD), относительно безвредный, индуцирующий TLR-зависимый эффект, он увеличивает стабильность антигена и усиливает доставку к антигенпрезентирующим клеткам (АПК), хотя есть данные о появлении цитотоксических Т-лимфоцитов или гранулем на месте введения [32]. Механизм действия Al-AD сложен, включает индукцию ответа на сигналы опасности, усиление презентации антигена и привлечение иммунных клеток и может меняться в зависимости от специфического состава вакцины. Использование прямого конъюгирования пептидов с TLR может привести к активации Т-клеток и презентации антигена. Было показано, что конъюгирование антигенных пептидов с лигандами TLR, такими как CpG-лиганд TLR9, значительно улучшает примирование Т-клеток *in vivo* благодаря комбинированному эффекту повышенного поглощения длинных пептидов и совместному иммуностимулирующему действию [33]. Отмечено, что в различных моделях на животных белки пневмококка при совместном введении с TLR индуцируют высокую иммуногенность [34].

Для компенсации слабой иммуногенности и индукции соответствующего типа иммунного ответа в вакцины включают различные AD, в том числе водно-масляные и масляно-водные эмульсии, лиганды толл-подобных рецепторов, флагеллин и другие частицы, обладающие такой же активностью, что и как алюминиевые AD [35,36], например, наночастицы, образовавшие PLGA (poly lactic-co-glycolic acid) – AD, эффективный в коклюшной вакцине [37], который индуцирует Th-ответ (Th1 и Th2) и продукцию антител В-клетками. Другие AD на основе наночастиц, например, PEI-полиэтиленмин [38] и хитозан [39], также оказывают эффект как мукозальный AD в противовирусных вакцинах и в вакцине против *Helicobacter pylori*. Вместе с тем

при использовании AD возможно проявление побочного эффекта. Так, например, при испытании мукозальной вакцины с полным адъювантом СТ (холерный токсин) была отмечена ее высокая эффективность, однако была выявлена также нежелательная токсичность, связанная с модификацией В- субъединицы СТ [40].

Широко используемыми AD является группа основанных на сквалене¹ эмульсий, таких как MF59, AS03, и AS02, варьирующих по составу. MF59 лицензированный в мире – типичный адъювант этой группы, представляющий собой молочную-белую эмульсию (oil-in-water). Он входит в состав многих вакцин, в том числе прошедших клинические испытания [32]. Адъювант AS03 содержит, кроме сквалена, DL- α -токоферол, индуцирует NF- κ B, цитокиновый и хемокиновый ответ и приводит к миграции АПК к лимфоузлам, активируя в них, в частности, клетки врожденного иммунитета. MF59 и AS03 способствуют Th1 и Th2 иммунному ответу. Адъювант AS02 представляет собой систему, состоящую из эмульсии сквалена и стимуляторов иммунных белков – MPL (3-О-дезацил-4-монофосфорный липид А) и сапонин QS21, индуцирующих Th1 иммунный ответ [41]. Было показано, что конструкция PsaA-PspA23 (состоит из участка PsaA, ответственного за адгезию, и N-терминального участка, определяющего 3 клайд PspA, и полноразмерного PspA2) с AI-AD способствует высокому титру антител у мышей и выработке эффективной защиты от пневмококковых штаммов, PspA которых относятся к 1 и 2 семейству независимо от серотипа [42]. В исследовании Chen X с соавт. [32] проведено масштабное сравнительное изучение четырех AD (MF59, AS03, AS02, AI-AD), определения их оптимальных доз при иммунном ответе на слияние белков PsaA-PspA23 с включением полноразмерного PspA4 (содержит N-терминальный домен и богатую пролином область 4 клайда PspA). Мышей линии BA1B/c иммунизировали однократно в/м вакциной, содержащей PsaAPspA23 (MM 90 kD), PspA4(MM 65 kD) и AD, с отрицательным (PBS буфер с AI-AD) и положительным (вакцина PPV23 п/к) контролями. Было показано, что все 4 AD способствовали IgG антиген-специфическому иммунному ответу. При этом использование AS02 индуцировало наиболее высокий титр IgG1 и IgG2a и уровень цитокинов IL-2, IL-4, TNF- α , и IFN- γ . Установлено влияние AD на размножение бактерий в легких и крови: во всех случаях КОЕ/мл было ниже у иммунизированных мышей в сравнении с отрицательным контролем. Наиболее эффективный бактериальный клиренс крови в отношении штамма ATCC BAA-334 (клайд 3, семейство 2) отмечен при использовании AS02, а также при PPV23 (положительный контроль); в то же время как при применении всех AD в отношении штамма ATCC 10,813 (семейство

1, клайд 2) отмечен сравнимый клиренс крови и элиминация из легких, с преимуществом перед PPV23. Для изучения протективной активности заражали мышей интраназально четырьмя штаммами *S. pneumoniae* (в которых PspA относятся к 1 и 2 клайдам семейства 1, 3 и 5 клайдам семейства 2) и установили разную степень защиты от штаммов обоих семейств, причем в группе с адъювантом AS02 защита отмечена в отношении всех 4 штаммов с разными клайдами PspA. Таким образом, исследования Chen X с соавт. показали, что комплекс антигенов PsaA-PspA23 и PspA4 в комбинации с 4 AD повышает системный иммунный ответ и обеспечивает защиту от пневмококковых штаммов, содержащих PspA различных семейств, и их эффективную элиминацию из крови и легких, причем наиболее выраженный эффект наблюдается при использовании адъюванта AS02 даже в сравнении с коммерческой вакциной PPV23.

В контролируемом рандомизированном клиническом исследовании (NCT00307528 / NCT01767402, I/II стадии) было проведено сравнительное изучение вакцин на основе белка PhtD (в дозах 10 или 30 мкг) с адъювантом AS02V при двукратной в/м иммунизации пожилых (≥ 65 лет) и молодых (18–45 лет) людей в сравнении с использованием общепринятого AI-AD и контролями – PPV23 и плацебо (физиологический раствор) [43]. При изучении безопасности и реактогенности вакцин показано отсутствие серьезных реакций; на основании выявления анти-PhtD IgG установлен высокий гуморальный иммунный ответ в старшей когорте, хотя и ниже, чем в молодой когорте. В обеих когортах численность В-клеток памяти и CD4 Т-клеток увеличивалась вакцинацией PhtD с любым адъювантом через месяц после второй дозы; у пожилых участников увеличение В-клеток памяти было статистически значимо больше при AS02V, чем при AI-AD, а значимые различия между AD в молодой группе не определены. При пассивной защите мышей от назального заражения *S. pneumoniae* 3 серотипа сыворотками (получены при иммунизации обеих когорт 3 вакцинами – PhtD, PhtD+AI-AD, PhtD+AS02V) было показано, что анти-PhtD-антитела обеспечивали наибольшую выживаемость мышей (~80%) при введении сывороток от обеих когорт, вакцинированных PhtD + AS02V, от пожилых, иммунизированных вакциной PhtD + AI-AD, в то время как такая же сыворотка молодых защищала ~60% мышей.

В другом рандомизированном клиническом исследовании (NCT007560067, I стадии), в котором кроме приведенных выше вариантов при иммунизации пожилых людей использовали конъюгированную вакцину PCV8, показано, что свободные или конъюгированные dPhtD и dPly обладали приемлемыми профилями безопасности и реактогенности [44]. Иммунные ответы усиливались с помощью AS02V-адъювантной композиции, содержащей свободные PhtD-dPly; отмечена

¹ Сквален – маслянистый жидкий углеводород, который содержится в масле печени акулы и в каждом сале человека и является метаболическим предшественником стероидов или стеролов.

тенденция к более высокой опсонофагоцитарной активности при PCV8, чем при PPV23. Поскольку не выявлено серьезных реакций при оценке безопасности вакцины PhtD с адъювантом AS02V, эта вакцина может быть полезна для профилактики пневмонии у взрослого населения, включая пожилых людей.

Для изучения эффективности иммунизации PrtA в сочетании с адъювантом курдланом для предотвращения инфекции *S. pneumoniae* мышей BALB/c иммунизировали интраназально комбинацией фрагмента PrtA (аминокислоты 144–1041) и адъюванта курдлана², являющегося индуктором Th17-ответа [45]. Было показано, что PrtA-курдлан индуцирует антиген-специфический IL-17A и IFN- γ , но не Th2 ответ и гуморальный ответ: анти-PrtA IgG в сыворотке и в БАЛ, PrtA-специфический IgA в сыворотке, в мукозальных секретах (в слюне, назальном смыве, но не в бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ)). При этом отмечено, что PrtA в комбинации с курдланом не защищает мышей от пневмонии (при назальном заражении) и от системной инвазии.

Были изучены различные современные системы доставки вакцинных антигенов при создании эффективных пептидных вакцин. Так, в качестве потенциальных средств доставки, которые могут стабилизировать вакцинные антигены и действовать в качестве адъювантов, внимание привлекли наноразмерные материалы (<1000 нм), такие как вирусоподобные частицы (VLP), бактериальные белки наружной мембраны (БНМ), липосомы, иммуностимулирующие комплексы (ISCOM), полимерные и неразлагаемые наносферы. Бактериальные БНМ представляют собой другую систему доставки среди наночастиц, используемых, в частности, для доставки пневмококковых белковых антигенов. Так, фрагменты PspA и полноразмерные белки, включенные в БНМ сальмонелл, на мышинной модели при интраназальном введении индуцировали защиту от пневмококковой колонизации, опосредованную Th-17, без необходимости в мукозальном адъюванте [46]. БНМ представляют собой пузырьки липидов, высвобождаемые из наружных мембран грамотрицательных бактерий для связи между собой и с другими микроорганизмами в окружающей среде. БНМ, обладающие необходимыми иммуностимулирующими свойствами, способностью презентации антигена на их поверхности и включения гетерологичных антигенов, могут использоваться в качестве эффективных систем доставки вакцинных антигенов. Такие БНМ были использованы при разработке вакцины против менингококка серогруппы B [47].

При использовании в субъединичной PspA-вакцине AD на основе наночастиц PST (polysorbitol transporter), был установлен антиген-специфический

иммунный ответ у мышей и способность АПК поглощать антиген и формировать защиту от летального заражения *S. pneumoniae* [48]. Куе Y-C с соавт. [49] при иммунизации рекомбинантным PspA использовали AD PST, который считают эффективным мукозальным адъювантом, способным стимулировать адаптивный иммунитет. В этом исследовании ген, связанный со стволовой частью PspA (1-302 аминокислота) 2 клайда 1 семейства штамма *S. pneumoniae* Rx1, включающей область α -ворот и часть богатого пролином участка на С-терминальном конце, был клонирован в вектор pET21d(+), и *Escherichia coli* BL21 (DE3) была трансформирована этой плазмидой. Иммунизировали мышей C57BL/6 интраназально трехкратно сконструированной субъединичной вакциной на основе PspA/PST и для сравнения PspA с известным AD (холерный токсин – PspA/CT) и только PspA, а также PBS. Через 3 недели после последней вакцинации заражали летальной дозой вирулентного штамма *S. pneumoniae* WU2 (3 серотип). Была определена сравнимая высокая протективная активность – 100% выживаемость и отсутствие снижения веса мышей, иммунизированных вакцинами с AD, при отсутствии выживаемости мышей в группах сравнения (только PspA, CT и PBS). Титр специфических IgG в сыворотке после каждой иммунизации, как и изотипа IgG, был также сравним и значительно выше при иммунизации двумя адъювантированными вакцинами в сравнении с PspA. Также после 3-й иммунизации адъювантированными вакцинами отмечено повышение титра IgA, высоким был и титр специфических IgG и IgA в БАЛ, но при PspA/PST ниже, чем при PspA/CT. Число клеток, секретирующих специфические PspA-IgG антитела в органах (селезенке, лимфоузлах, легких), в группе мышей, иммунизированных PspA/PST, было выше, чем в контролях, а уровень PspA-IgA антител выше только в лимфоузлах по сравнению с контролями.

При изучении длительности протективного иммунитета при иммунизации PspA/PST было установлено, что, во-первых, специфические PspA-IgG в сыворотке сохраняются длительно на высоком уровне – в течение 15 недель и в БАЛ – в течение 12 недель после последней иммунизации; во-вторых, по большому числу АПК в костном мозге в течение 12 недель после последней иммунизации установлена также иммунологическая память В-клеток; в-третьих, длительно сохранялась протективная активность (100% выживаемость), что было подтверждено при заражении мышей через 12 недель после последней иммунизации. С помощью проточной цитометрии в ответ на введение вакцин PspA/PST в клетках лимфоузлов была обнаружена продукция цитокинов, в частности, в супернатанте отмечено увеличение численности IL-4, IL-5, IL-10, IL-17, и среди внутриклеточных цитокинов – значительная индукция Th2-клеточного ответа, проявляющегося в продукции PspA специфических

² Курдлан – линейный неионный β -1,3-глюкан, выделенный из бактерии *Alcaligenes faecalis*, из-за нетоксичности и способности к гелеобразованию при повышении температуры, принят в США как пищевая добавка.

IL-5 и IL-10, а также выявлена значительная продукция В-клетками IL-10, но не IL-5. Эти результаты согласуются с данными о том, что адъювант PST не индуцирует провоспалительные цитокины в отличие от СТ [48]. Кроме того, при сравнении с общими CD4⁺ Т-клетками отмечено увеличение продукции PspA специфических Т-клеток, в частности фолликулярных Th (Tfh)-клеток и IL-21. При изучении воздействия вакцины на фенотипические маркеры функциональной активности дендритных клеток определено, что способность экспрессии MHCII у PspA/PST выше, чем у PspA/СТ, в то время как способность к индукции CD80 и CD86 выше при PspA/СТ, что согласуется с данными в отношении индукции провоспалительного ответа на введение PspA/СТ [48]. Таким образом, в исследовании Кве Y-C с соавт. [49] показано, что интраназальное введение субъединичной вакцины PspA/PST стимулирует Th2- или Tfh активность с антиген-специфическим Т- и В-клеточным ответом; в лимфоузлах значимо увеличивается численность CD4⁺ Т-клеток, продуцирующих IL-4/IL-5, известные как индуцирующие В-клеточную дифференциацию и терминальное созревание IgG продуцирующих В-клеток и поддерживающих их длительную иммунологическую память.

Вакцины на основе частиц полиангирида (безводных частиц) – нановакцины – представляют собой платформу следующей генерации вакцин против таких патогенов, как вирус гриппа, *Yersinia pestis*, *Bacillus anthracis*. Эти нановакцины сформулированы с использованием кополимеров на основе 1,8-bis-(p-carboxyphenoxy)3,6-dioxaoctane (CPTEG), 1,6-bis-(p-carboxyphenoxy)hexane (CPH) и sebacic acid (SA). Полиангириды обеспечивают преимущества доставки вакцин и адъювантные свойства, обладают высокой биосовместимостью с минимальной местной по сравнению с традиционными адъювантами реактогенностью [50]. Кроме того, они гидрофобны и стабилизируют лабильные белки, защищая их от денатурации продуктами ферментативного расщепления и кислотной деградации и обеспечивают пролонгированное высвобождение антигена. Так, было показано, что мыши, иммунизированные однократной дозой нановакцины, инкапсулирующей слитый белок *Y. pestis* F1-V, были защищены от летального заражения *Y. pestis* по меньшей мере в течение 280 дней после иммунизации [51]. Исследователи определили, что вариация состава полиангиридного сополимера модулирует интернализацию и персистенцию в АПК *in vitro*, а также индукцию как клеточного, так и гуморального иммунного ответа *in vivo*, что свидетельствует о способности адаптировать химию полимера для рационального конструирования нановакцин с целью оптимальной индукции антигенспецифического иммунитета [52]. Было показано, что N-терминальная область рекомбинантного PspA (rPspA), инкапсулированная в наночастицы (CPH и CPTEG), сохраняла стабильность,

конформационную структуру, а также биологическую активность при высвобождении, что было установлено с использованием анализа связывания аполактоферрина [53].

В последующих исследованиях при оценке способности различных вариантов полиангиридных носителей была подобрана композиция нановакцины (А – 1 µg PspA инкапсулированного в 50 µg 50:50 CPTEG:CPH наночастиц; В – 0.5 µg PspA инкапсулированного в 25 µg 50:50 CPTEG:CPH наночастиц + 25 µg свободных 50:50 CPTEG:CPH наночастиц + 0.5 µg растворимого PspA) и при однократной иммунизации показано, что по сравнению с PspA с обычным Al-AD приведенные композиции защищают животных от летального заражения с 25-кратным уменьшением общей дозы PspA; эта доза остается стабильной (особенно вариант А), что важно в условиях хранения препарата при комнатной температуре в течение, по меньшей мере, 2 месяцев [9].

Разработка методов мукозальной иммунизации

Учитывая, что пневмококковая пневмония остается распространенным и тяжелым заболеванием, альтернативным способом защиты может быть мукозальная иммунизация, при которой мишенью для действия препаратов являются легкие. Как отмечено в обзоре Катаока К с соавт. [54], для создания безопасных эффективных вакцин, индуцирующих мукозальный иммунитет к большинству бактериальных легочных инфекций, необходима система соответствующих вакцинных антигенов и нетоксичных молекулярных АД. Такие конструкции вакцин могут индуцировать антиген-специфический иммунный ответ, защищающий от мукозальных инфекций. Было показано, что наногель-содержащий рекомбинантный PspA защищает мышей после интраназальной иммунизации от летального пневмококкового заражения, а у макаков индуцирует IgG в сыворотке и в БАЛ, IgA – в назальном смыве и Th2/Th17 цитокиновый ответ [55,56]. Была разработана и изучена порошковая композиция для применения ингаляционным способом или аэрозольно при распылении (с использованием небулайзера) для людей, включающая rPspA4Pro, адсорбированный на поверхности полимерных наночастиц (NPs) PGA-co-PDL (полиглицерол адипат-со-ω-пентадекалактон), инкапсулированных в микрочастицах L-лейцина. Этот комплекс сухих порошковых нанокомпозитных микрочастиц (NCMPs) – NP/NCMP PspA4Pro, представляющий собой частицы ~2µm, может быть использован как легочная вакцина [57]. При п/к иммунизации людей этой нановакциной отмечен высокий анти-PspA титр IgG [53]. Было проведено исследование иммунного ответа и протективного потенциала при двукратной иммунизации мышей назально конъюгатом NP/NCMP PspA4Pro на основе PGA-co-PDL и п/к PspA4Pro [58]. Отмечено

значительное повышение титров IgG в сыворотках крови иммунизированных мышей, что свидетельствует о влиянии антигенов на Th2-ответ; в БАЛ определен высокий уровень IgG только при иммунизации NP/NCMP PspA4Pro. Установлено связывание сывороточных IgG с интактными бактериями, экспрессирующими PspA, которые относятся только к 3, 4 и 5 клайдам 2 семейства. При п/к и назальной иммунизации изучаемыми препаратами установлена частичная защита от летального заражения гетерологичным пневмококковым штаммом ATCC6303 (серотип 3, PspA5) 50% и 67% соответственно; только при назальном введении отмечено значимое снижение высеваемости из БАЛ и при анализе содержания цитокинов и хемокинов в БАЛ у этих мышей отмечен более высокий уровень только в отношении провоспалительного цитокина IL-6, TNF- α и нейтрофильных хемоаттрактантов KC/CXCL1 и MIP-2/CXCL2, по сравнению с контролем (физиологическим раствором). Таким образом, показано, что мукозальная иммунизация NP/NCMP PspA4Pro, направленная на мишень – легкие, способна индуцировать местный и системный иммунитет, создавая защиту только в отношении штамма, экспрессирующего PspA гомологичного семейства [58].

Серия работ посвящена исследованиям, связанным с разработкой мукозальной вакцины на основе PspA с AD, который представляет собой бактериоподобные частицы BLPs (bacterium-like particles), необходимые для расположения антигена на его поверхности. Этот AD получен из лизата *Lactococcus lactis* [14] и в серии экспериментальных исследований он использован как мукозальный AD и носитель. Так, при интраназальной иммунизации вакциной PspA-BLP, в которой PspA 3 клайда 2 семейства, установлен высокий уровень SIgA в респираторном тракте, но не сывороточных IgG [59]. Эта вакцина защищала мышей при летальном интраназальном заражении штаммами, содержащими PspA различных семейств (гомологичных и гетерологичных), независимо от серотипа; определено значимое снижение их высеваемости из легких. На основании этих результатов авторы считают такую мукозальную вакцину возможным потенциальным средством повышения системного и мукозального иммунитета. В дальнейших исследованиях была использована система афинно-связывающего домена – якорного белка (PA), способного к связи с антигенами, закрепленными на поверхности BLP. PA является доменом гидролазы клеточной стенки *L. lactis* ActA, состоящей из трех повторов мотива связывания клеточной стенки типа LysM [60]. Этот домен нековалентно связывается с пептидогликаном грамположительных бактерий, в результате чего антигены, слитые с PA, могут эффективно и стабильно прикрепляться к пептидогликану BLP и вызывать антигенспецифический иммунный ответ. При использовании PspA (клайда 4 семейства 2),

слитого с PA, закрепленного на поверхности BLPs, было показано, что интраназальная иммунизация этим препаратом (BLPs/PspA-PA) индуцирует PspA-специфические IgG в сыворотке и IgA в назальном смыве; на мышинной модели установлена защита от заражения пневмококками с PspA двух клайдов – гомологичного и гетерологичного семейств [61].

Подробно описана в исследовании такая же технология разработки и испытания вакцины, созданной с использованием BLP, оценено связывание с ним PspA2-PA или PspA4-PA (клайда 2 семейства 1 и клайда 4 семейства 2 пневмококков) [62]. PspA2-PA или PspA4-PA получали путем индукции культуры *E. coli* BL21, трансформированной pET-20b-PspA2-PA или pET-20b-PspA4-PA. Результаты анализа SDS-PAGE подтвердили, что PspA2-PA и PspA4-PA связываются с BLP, и в дальнейшем эти вакцины обозначены соответственно PspA2-BLP и PspA4-BLP. С помощью конфокальной иммунофлуоресцентной микроскопии со специфическими антителами против PspA2 и PspA4 было доказано, что связывание BLP с антигенами не влияет на их антигенность; установлено связывание сывороточных антител с интактными бактериями, экспрессирующими PspA всех 3 семейств от 1 до 5 клайдов. При использовании этого комплексного препарата было установлено, что он индуцировал как высокий уровень сывороточных IgG, так и мукозальных SIgA и обеспечивал высокую протективную активность: через 14 дней после иммунизации показана 100% защита от летального интраназального заражения штаммами *S. pneumoniae* ATCC10813 и ATCC6303 (PspA которых относятся ко 2 клайду 1 семейства и 5 клайду 2 семейства соответственно), при 50–60% выживаемости мышей, иммунизированных вакциной PPV23, и отсутствии выживаемости уже через 4 дня в контроле (при иммунизации BLP). Это позволило авторам сделать обоснованный вывод, что пневмококковую вакцину, обозначенную как PspA-BLP, можно считать перспективной стратегией иммунизации для усиления как системного, так и мукозального иммунного ответа [62].

BLP в качестве AD был применен в мукозальной пневмококковой вакцине на основе мутантного штамма-продуцента детоксицированного пневмолизина (Plym2), в котором были заменены 2 аминокислоты, что привело к изменению его антигенности – к потере цитотоксичности при сохранении способности индуцировать нейтрализующие антитела. В этом препарате белок Plym2 расположен на поверхности BLPs. Показано, что интраназальная иммунизация мышей BLP-Plym2 индуцирует высокий уровень IgG в сыворотке и SIgA в БАЛ; в сыворотке отмечен высокий титр нейтрализующей активности, который может ингибировать гемолиз дикого типа Ply [63]. Авторы считают, что вакцина такого типа могла бы быть использована для формирования мукозального

иммунитета. Однако впоследствии при иммунизации этим препаратом отсутствовала эффективная защита от заражения, что связали со свойствами самого пневмолизина, поскольку антитела к нему, обладая нейтрализующей активностью, не защищают от размножения пневмококка [62]. Более перспективным авторам представляется использование приведенной выше PspA-BLP-вакцины.

Известно, что система врожденного иммунитета важна в индукции адаптивного иммунитета (АИ). Так, TLR, экспрессируемые клетками врожденного иммунитета, включая дендритные клетки (DC), специфически распознают PAMPs (в т.ч. ЛПС, CpG ДНК, флагеллин), при этом TLR9 являются наиболее экспрессируемыми плазмоцитоподобными DC и В-клетками. Так, CpG ODN (неметилированный CpG олигонуклеотид) вызывает стимуляцию и созревание плазмоцитоподобных DC под действием антигенспецифического CD4⁺ Th1 и CD8⁺ CTL ответа. Показано, что протективный иммунный ответ, сходный с триггерным действием бактериальной ДНК, индуцируется синтетическим CpG ODN – эффективным адъювантом. Ранее было показано, что назальное применение rFL как мукозального АД повышало SIgA антительный ответ на PspA в легких и носовой полости молодых (6–8 недельных) мышей C57BL/6, что снижало их колонизацию [64]. Эти исследования показали, что назальная вакцина на основе PspA с комбинированным ДНК-AD rFL / CpG ODN повышает уровень PspA-специфического мукозального SIgA и в плазме IgG [65] и снижает колонизацию как у молодых (6-8 недельных), так и у возрастных (18-месячных) мышей. Авторы считают, что такая вакцина с комбинированным адъювантом может обладать значительным потенциалом для защиты пожилых от *S. pneumoniae*.

В обзоре также рассмотрена возможность использования адъюванта rFL+PC (фосфорилхолин), конъюгированного с белком [54]. Это объясняли тем, что PC, синтезирующийся из холина и аденозинтрифосфата, включается в тейхоевую и липотейхоевую кислоты как компонент клеточной стенки пневмококка и считается иммунодоминантным эпитопом структурного компонента [66]. Это предполагает возможность использования PC-KLN-конъюгата с белком-носителем KLN (фосфорилхолин-гемоцианин) как кандидата антигена для протективной вакцины против пневмококковой инфекции. Было показано, что при заражении 2×10^7 клеток *S. pneumoniae* через 7 дней после назальной иммунизации мышей линии C57BL/6 вакциной PC-KLN+rFL и при высева через 12 ч БАЛ и назального смыва снижается КОЕ/мл, что свидетельствовало о подавлении колонизации верхних и нижних дыхательных путей адъювантной системой, мишень которой – DC, и, в свою очередь, приводит к предупреждению пневмококковой инфекции [64]. Так как с использованием MкАт была определена специфичность образующихся после

назальной иммунизации IgA и IgM, то, по мнению исследователей, вакцина, скорее всего, индуцировала мукозальные и системные PC-специфические антитела T15 идиотипа. Было также показано антиатеросклеротическое действие данного препарата. Исследователи обращают внимание на то, что белковый носитель KLN индуцирует как специфический, так и неспецифический иммунный ответ, и его использование в комплексе с rFL, который индуцирует специфический иммунный ответ, может привести к побочному эффекту [67]. Поэтому предполагают перспективность применения PspA в качестве белка-носителя для PC, чтобы индуцировать T-зависимый клеточный и независимый антительный ответ к *S. pneumoniae*. На основании анализа большого объема экспериментальных и теоретических данных Kataoka K с соавт. делают заключение о перспективности разработки и применения мукозального адъюванта с мишенью – DC, такого, как назальный АД на основе ДНК, например, rFL+PC, как пути развития более безопасной и эффективной мукозальной вакцины к бактериальным и вирусным антигенам [54]. Для успешного развития вакцины необходимо: во-первых, всесторонне изучить ее безопасность и эффективность, поскольку нет аналогичной коммерческой вакцины; во-вторых, определить критерии оценки эффективности такой вакцины на людях; в-третьих, изучить влияние таких препаратов на опсонофагоцитоз как один из эффективных показателей протективного иммунного ответа [62].

Продолжение разработки цельноклеточных и живых пневмококковых вакцин

Цельноклеточные вакцины исторически занимают большое место в вакцинологии. На примере коклюшных вакцин очевидно, что они эффективны и создают более длительный иммунитет, чем бесклеточные, однако они более реактогенны, но остаются на вооружении в развивающихся странах. Одним из путей разработки белоксодержащих пневмококковых вакцин является цельноклеточный подход, основанный на необходимости рентабельного метода иммунизации большим количеством потенциальных белковых антигенов, чтобы индуцировать серотип-независимый иммунитет [5,68]. Цельноклеточная пневмококковая вакцина (PWCV) была изучена как альтернатива полисахаридным вакцинам, она индуцирует антитела и активацию IL-17A, защищающие мышей от инвазивной пневмококковой инфекции и снижающие носоглоточную колонизацию [69]. Она разработана на основе бескапсульного штамма *S. pneumoniae* RM200 RX1E PdT ΔlytA, аутолизинотрицательного, в котором пневмолизин заменен на пневмолизин³. Бактериальные клетки убивали β-пропиолактоном; использовали AI-AD. Защита

³ Пневмолизин – производное, несущее ген токсина с 3 точечными мутациями, которые отменяют как цитолитическую активность, так и активацию комплемента.

была определена в нескольких моделях на мышах C57Bl/6: назальной колонизации штаммом серотипа 6B, в фатальном сепсисе при респираторном заражении вирулентными штаммами серотипов 3 и 5; кроличьи антисыворотки были активны в фагоцитарной реакции *in vitro* и защищали мышей *in vivo* от сепсиса при респираторном заражении штаммом серотипа 3. В I фазе клинических испытаний (NCT01537185) была установлена безопасность и переносимость вакцины в дозах 100 и 300 мкг при трехкратной иммунизации взрослых (в США) и была также показана ее иммуногенность – IgG ответ на различные пневмококковые белки, включая функциональные антитела к Ply, как и увеличение цитокинового T-клеточного ответа, в том числе IL-17 [4]. Позднее, в I/II фазах клинических испытаний (NCT02097472), проведенных в Кении в апреле 2014 г. – декабре 2015 г, PWCV вводили 304 здоровым подросткам (дозы 600 и 1000 мкг) и иммунизированным PCV10 детям (возраст 12–15мес, дозы 300 и 600 мкг) для оценки безопасности, переносимости и иммуногенности различных доз вакцины. Как было отмечено в работе Moffitt K и Mallley R [4], и в настоящее время (на 01.07.2020), в доступной печати результаты не обнаружены, несмотря на завершенность приведенного этапа клинических испытаний и подробное методическое описание.

Альтернативой приведенному варианту вакцины является использование бактериального лизата, в котором повысить представленность иммунопротективных белков *S. pneumoniae* (PiuA, PiaA, PsaA, RrgA, RrgB, ClpP, PspA и Ply), изоэлектрическая точка (pI) которых 7,5 или ниже, можно частично с помощью анионообменной хроматографии с буфером pH 8,0, а также при выращивании продуцента в стрессовых условиях, например, при высокой температуре, для индукции белков теплового шока (Hsps), что может повысить антигенность, поскольку они облегчают перекрестную презентацию пептидов и действуют как естественные AD [68]. В этом комплексном исследовании представлена мультиантигенная вакцина (MAV), разработанная на основе штамма *S. pneumoniae* TIGR4 (ATCC BA-334), а также штамма TIGR4 B7.1 (PlyD6) (экспрессирует инактивированный пневмолизин), подвергавшихся тепловому шоку при 42 °C в течение 30 мин, после чего была проведена анионообменная хроматография бактериального лизата для обогащения отрицательно заряженными антигенами, например, PspA и Ply. В иммуноблоте была определена фракция с заметным увеличением экспрессии Hsp60 и Hsp70 в MAV по сравнению с инактивированным при 65 °C бактериальным лизатом (HKL), показаны различия в количестве, интенсивности и молекулярной массе полос неHsp антигенов, идентифицированных после инкубации в сыворотках от животных, вакцинированных MAV или HKL. При анализе гемолиза установлено, что препарат MAV содержал активный Ply, который

отсутствовал в HKL и HKWC (цельноклеточный препарат из дикого штамма TIGR4, инактивированный нагреванием). Для оценки иммуногенности MAV мышей линии CD-1 иммунизировали двукратно п/к с интервалом 21 день MAV, HKL, HKWC либо буфером (отрицательный контроль). В сыворотке (полученной через 1 неделю после второй вакцинации) MAV, в отличие от HKL, отмечен более высокий антителый ответ на штамм *S. pneumoniae* TIGR4 с доминированием IgG, без значительного уровня IgM (по сравнению с контролем). У мышей, иммунизированных MAV, также обнаружены значительно повышенные уровни IgG в БАЛ, но не в назальном смыве. Установлен более высокий уровень опсонофагоцитоза при связывании IgG сыворотки мышей, вакцинированных MAV (по сравнению с HKL или HKWC), со штаммом *S. pneumoniae* TIGR4, а также со штаммами гетерологичных серотипов 18C, 23F, 3 и 19F (по сравнению с контролем). Это свидетельствует, что вакцинация MAV индуцирует функциональные антитела. Показано также, что MAV способна защищать от заражения гомологичным или гетерологичным штаммом *S. pneumoniae* на уровне, аналогичном тому, который обеспечивается вакциной PCV13, и связана со значительными изменениями воспалительного ответа легких на инфекцию. В приведенных исследованиях показано, что как иммуноблоттинг, так и тандемная масс-спектрометрия подтвердили повышенное содержание Hsp в MAV по сравнению с лизатом (HKL). Кроме того, была определена повышенная экспрессия множества поверхностных белков, в том числе известных антигенов (главным образом, липопroteинов, Hsps, поверхностных антигенов, таких как PavB, PsaA, PiaA) и уменьшенная – протективных антигенов Ply, PspA и PspC. Все исследования продемонстрировали усиление антителных ответов у мышей, вакцинированных MAV, по сравнению с HKL, демонстрируя преимущество использования MAV в создании потенциально более эффективной вакцины. В отличие от HKL, MAV индуцировала антителные ответы на все белковые антигены, протестированные с использованием системы мультиплексного анализа (MSD), причем вакцинация MAV все же индуцировала более сильный IgG ответ на антигены PspC и Ply в MSD-анализе, чем вакцинация HKL. Эти данные, по мнению авторов, свидетельствуют, что MAV усиливает иммуногенность. Прямое сравнение препаратов MAV, приготовленных с или без стадии теплового шока, не выявило четких различий в содержании белковых антигенов и антигенности, что указывает на важность этапа хроматографии в повышении антигенности MAV, а не индукции Hsp. В целом эти данные дают основание предполагать, что технология создания MAV может обеспечить серотипнезависимую защиту от *S. pneumoniae* белковыми антигенами, которые стимулируют ответы антител, не требуя идентификации специфических защитных антигенов или производства

рекомбинантных белков для включения в субъединичные вакцины. MAV требует ограниченной последующей обработки и позволяет быстро создать высокопроизводительный вакцинный продукт, значительно снижая стоимость вакцин и повышая вероятность того, что вакцина станет доступной в странах с низким и средним уровнем дохода [68].

Перспективность технологии MAV при создании вакцин против *S. pneumoniae* следующего поколения подтверждена результатами завершённой I фазой клинических испытаний (NCT0257635): в двойном слепом рандомизированном исследовании с участием 36 добровольцев (18–40 лет), получивших 3 прививки PnuBioVax с интервалом в 28 дней при одной из трех доз (50, 200, 500 мкг) или плацебо. Оценка безопасности и титра антител к PnuBioVax и пневмококковым антигенам показала, что все дозы были безопасными и хорошо переносимыми, наблюдалось статистически значимое увеличение титров анти-PnuBioVax IgG при уровнях доз 200 и 500 мкг по сравнению с 50 мкг и плацебо. У большинства добровольцев, получивших 200 и 500 мкг PnuBioVax, отмечено двукратное увеличение титра антител к пневмолизину (Ply), пневмококковому поверхностному антигену (PsaA), PiaA (потребление железа), PspA (пневмококковому поверхностному белку A) [70].

Среди изучаемых вакцин живые аттенуированные вакцины имеют ряд преимуществ, обладая перекрестной защитой широкого спектра действия на основе индукции как иммунологической памяти, так и клеточно-опосредованного иммунного ответа на общие и важные пневмококковые антигены [71], однако существует обеспокоенность в отношении безопасности и стабильности живых ослабленных вакцин. Jang A-Y с соавт. исследовали безопасность и иммуногенность живой цельноклеточной пневмококковой вакцины, сконструированной путем делеции гена *lgt* из штамма *S. pneumoniae* серотипа 4 – TIGR4 (TIGR41*lgt*) для защиты от гетерологичных пневмококковых штаммов [72]. Липопротеин-диацил-глицерил-трансфераза (Lgt) является высококонсервативным ферментом, который катализирует присоединение диацилглицерила к N-концевому остатку цистеина в соответствии с пептидной последовательностью, известной как пре-пролипопротеин на мембране. Удаление *lgt* у грамположительных бактерий может значительно ослабить вирулентность, приведет к неправильному закреплению липопротеинов на цитоплазматической мембране [73,74]. Было показано, что дефицитный по *lgt* штамм – мутант пневмококка проявлял сниженный TLR2-опосредованный воспалительный ответ *in vitro* и уменьшенную инвазивность *in vivo* [75]. При изучении биологических свойств сконструированного штамма TIGR41*lgt* было показано наличие PsaA в клеточном лизате дикого штамма TIGR4 и в культуральном супернатанте TIGR41*lgt*, что указывает на его аномальное закрепление на мембране [72].

Наряду с ослаблением инвазивности и способности активировать воспаление штамм TIGR41*lgt* был способен колонизировать носоглотку мыши достаточно долго, вызывая мукозальный антительный ответ и IgG2b-доминантный Th1 системный иммунный ответ, которые перекрестно реагировали на гетерологичные пневмококковые серотипы. При этом длительная колонизация является локализованной и не приводит к инфекционному процессу даже в ответ на в 1000 раз превышающую летальную дозу родительского штамма, что говорит в пользу штамма TIGR41*lgt* как потенциального вакцинного кандидата. Вакцинация живой TIGR41*lgt* индуцирует гуморальный ответ с доминированием IgG2, склонный к Th1 ответу у мышей. В отличие от человека, у которого IgG1 более эффективен при опсонизации и FcγR-опосредованном пневмококковом фагоцитозе, у мышей IgG2 функционирует как высокоэффективный опсонин и более значительно вовлечен в опсонофагоцитоз и сывороточную бактерицидную активность, чем IgG1 [76].

Поскольку пневмококки обладают тропизмом к дыхательным путям, альвеолярные макрофаги играют важную роль в защите от пневмококка и, несмотря на низкий уровень IgA, значительно не отличавшийся в БАЛ между вакцинацией убитой и живой TIGR41*lgt*, иммунизация живой TIGR41*lgt* более эффективно удаляла пневмококк из альвеол.

Серия работ посвящена исследованию свойств живых вакцин на основе аттенуированного штамма *S. pneumoniae* SPY1, который был получен случайно при молекулярно-биологической работе со штаммом NCTC 7466 (D39, серотип 2) и характеризовался дефектом трех важных пневмококковых факторов вирулентности, включая капсулу, тейхоевые кислоты и пневмолизин [77,78]. Была определена значительно ослабленная вирулентность этого штамма и сниженная способность назофарингеальной колонизации мышей и показано, что мукозальная иммунизация может обеспечить T-клеточную и B-клеточную защиту от пневмококковой колонизации и летального пневмококкового заражения: мукозальная иммунизация аттенуированным живым штаммом SPY1 обеспечивает лучшую защиту от заражения штаммами серотипов 4 (TIGR4) и 19F (CMCC 31693), чем системная (п/к) иммунизация мышей. На модели летальной инвазивной инфекции мукозальная вакцинация защищала от штамма серотипов D39 и 3 и клинического изолята серотипа 6B (CMCC 31207) [78]. Установлено, что штамм SPY1 вызывает высокий уровень серотипонезависимых антител и смешанный клеточный иммунный ответ, а также пассивную защиту мышей иммунной SPY1-сывороткой от инвазивного заражения штаммом D39, что указывает на защитный антитело-опосредованный эффект. Кроме того, SPY1 также обеспечивает лучший защитный эффект, чем коммерческая PPV23 вакцина. Было также показано, что несмотря на большую

чувствительность C57BL/6 мышей к пневмококку по сравнению с BALB/c, их иммунизация SPY1 индуцировала сходный спектр цитокинов.

Для увеличения ростовых свойств штамма путем инсерционной инактивации был сконструирован аттенуированный мутантный штамм *S. pneumoniae* SPY1ΔlytA, лишенный гена *lytA*, ответственного за синтез аутолизина, предотвращающего рост штамма, что способствовало его длительной сохранности [79]. Чтобы улучшить стабильность и иммуногенность, был создан штамм SPY1ΔlytACaPi, внешняя поверхность клеток которого покрыта искусственной оболочкой из фосфата кальция путем минерализации *in situ*.

Технология биологической минерализации была успешно использована для улучшения термостабильности живых организмов. Этот метод предусматривает использование фосфата кальция для формирования оболочки, улучшающей термостабильность и иммуногенность, что было установлено на примере вирусов и дрожжей: обработанный таким образом вакцинный вирус можно хранить при 26 °C в течение более 9 дней и при 37 °C в течение 1 недели [80]. Показано, что мукозальная и подкожная иммунизация штаммом SPY1ΔlytACaPi индуцировала лучший защитный эффект, чем SPY1ΔlytA [79]. Титры IgG в группе мышей, иммунизированных п/к SPY1ΔlytACaPi, были выше, чем в группе SPY1ΔlytA + Al-AD, что, по мнению авторов, также свидетельствует об адъювантном действии оболочки CaPi. Изучение клеточного иммунитета мышей, вакцинированных мукозально, показало, что SPY1ΔlytACaPi значительно стимулировал секрецию играющих важную роль провоспалительных цитокинов IL-17A и IL-10 по сравнению с SPY1ΔlytA. При этом между группами SPY1ΔlytACaPi и SPY1ΔlytA + CT не было значительного различия, что также указывает на адъювантный эффект минерализованного слоя. При изучении действия SPY1ΔlytACaPi на назофарингеальную колонизацию *S. pneumoniae* определено, что оно было значительно ниже, чем в группе мышей, получавших неминерализованный штамм

[79]. Показано, что минерализованная оболочка повышает бактериальную стабильность – штамм можно хранить при 37 °C в течение 1 недели, что важно, поскольку для вакцин поддержание холодной цепи имеет решающее значение для адекватной биологической активности. Установлено, что защитный эффект минерализованной вакцины превосходил неминерализованную вакцину как при мукозальной (индуцировала в основном Th17-ответ), так и при п/к вакцинации (повышала уровень IgG). Полученные результаты закладывают основу для дальнейших исследований и разработок вакцин против *S. pneumoniae*.

Заключение

В последние годы разработке альтернативных инновационных противопневмококковых препаратов на основе протективных белковых антигенов с использованием современных адъювантов, а также цельноклеточных и живых пневмококковых вакцин, уделяют большое внимание. При этом подчеркнута целесообразность мукозальной иммунизации, учитывая тропизм пневмококка по отношению к слизистым верхних и нижних дыхательных путей, и необходимость защиты как от инвазивной инфекции, так и от колонизации дыхательной системы. Тем не менее, за исключением применяющихся во всем мире полисахаридной и конъюгированных вакцин, новые коммерческие препараты (по доступным литературным данным на 01.07.20) не зарегистрированы, хотя в 2014–2017 гг. находились на разных стадиях клинических испытаний [4,43,44,70] и показали свою безопасность, хорошую переносимость и увеличение титров специфических IgG.

Проведенный анализ данных литературы показывает, что на данном этапе наиболее разработанными и перспективными представляются препараты на основе бактериальных лизатов (PWCV) и протективных белковых антигенов (PspA, dPly), а также этих антигенов в смеси с адъювантами и, возможно, с некоторыми этиологически наиболее значимыми капсульными полисахаридами.

Литература

1. Семенова И. Б., Михайлова Н. А. Серотипнезависимые вакцины против пневмококковой инфекции. // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2016. №4. С. 76–85.
2. Петухова Е. С., Воробьев Д. С., Семенова И. Б. Роль белков *Streptococcus pneumoniae* в разработке серотипнезависимых пневмококковых вакцин. // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2018. Т.1, №3. С. 74–80.
3. Daniels C., Rogers D., Shelton C. A Review of Pneumococcal Vaccines: Current Polysaccharide Vaccine Recommendations and Future Protein Antigens. // The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics. 2016. Vol. 21, N1. P. 27–35.
4. Moffitt K., Malley R. Rationale and prospects for novel pneumococcal vaccines. // Human Vaccines & Immunotherapeutics. 2016. Vol. 12, N2. P. 383–392.
5. Pichichero M. Pneumococcal whole-cell and protein-based vaccines: Changing the paradigm. // Expert Review of Vaccines. 2017. Vol. 16, N12. P. 1181–1190.
6. Pichichero M., Khan N., Xu Q. Next generation protein based *Streptococcus pneumoniae* vaccines. // Human Vaccines & Immunotherapeutics. 2016. Vol. 12, N1. P. 194–205.
7. Principi N., Esposito S. Development of pneumococcal vaccines over the last 10 years. // Expert Opinion on Biological Therapy. 2018. Vol. 18, N1. P. 7–17.
8. Masomian M., Ahmad Z., Ti Gew L., et al. Development of Next Generation *Streptococcus pneumoniae* Vaccines Conferring Broad Protection. // Vaccines. 2020. Vol. 8, N1. P. 132.
9. Wagner-Muniz D.A., Haughney S.L., Kelly S.M., et al. Room Temperature Stable PspA-Based Nanovaccine Induces Protective Immunity. // Frontiers in Immunology. 2018. Vol. 9. P. 325.
10. Shaper M., Hollingshead S.K., Benjamin W.H., et al. PspA Protects *Streptococcus pneumoniae* from Killing by Apolactoferrin, and Antibody to PspA Enhances Killing of Pneumococci by Apolactoferrin. // Infection and Immunity. 2004. Vol. 72, N9. P. 5031–5040.
11. Daniels C.C., Coan P., King J., et al. The proline-rich region of pneumococcal surface proteins A and C contains surface-accessible epitopes common to all pneumococci and elicits antibody-mediated protection against sepsis. // Infection and Immunity. 2010. Vol. 78, N5. P. 2163–2172.
12. Hollingshead S.E., Becker R., Briles D.E. Diversity of PspA: Mosaic genes and evidence for past recombination in *Streptococcus pneumoniae*. // Infection and Immunity. 2000. Vol. 68, N10. P. 5889–5900.

13. Darrieux M., Moreno A.T., Ferreira D.M., et al. Recognition of pneumococcal isolates by antisera raised against PspA fragments from different clades. // *Journal of Medical Microbiology*. 2008. Vol. 57, N3. P.273–278.
14. van Roosmalen M.L., Kanninga R., El Khattabi M., et al. Mucosal vaccine delivery of antigens tightly bound to an adjuvant particle made from food-grade bacteria. // *Meth-ods*. 2006. Vol. 38, N2. P.144–149.
15. Nabors G.S., Braun P.A., Herrmann D.J., et al. Immunization of healthy adults with a single recombinant pneumococcal surface protein A (PspA) variant stimulates broadly cross-reactive antibodies to heterologous PspA molecules. // *Vaccine*. 2000. Vol. 18, N17. P.1743–1754.
16. Briles D.E., Hollingshead S.K., King J., et al. Immunization of humans with recombinant pneumococcal surface protein A (rPspA) elicits antibodies that passively protect mice from fatal infection with *Streptococcus pneumoniae* bearing heterologous PspA. // *The Journal of Infectious Diseases*. 2000. Vol. 182, N6. P. 1694–1701.
17. Darrieux M., Miyaji E.N., Ferreira D.M., et al. Fusion proteins containing family 1 and family 2 PspA fragments elicit protection against *Streptococcus pneumoniae* that correlates with antibody-mediated enhancement of complement deposition. // *Infection and Immunity*. 2007. Vol. 75, N12. P. 5930–5938.
18. Kawaguchiya M., Urushibara N., Aung M.S., et al. Genetic diversity of pneumococcal surface protein A (PspA) in paediatric isolates of non-conjugate vaccine serotypes in Japan. // *Journal of Medical Microbiology*. 2018. Vol. 67, N8. P.1130–1138.
19. Moreno A.T., Oliveira M.L.S., Ferreira D.M., et al. Immunization of mice with single PspA fragments induces antibodies capable of mediating complement deposition on different pneumococcal strains and cross-protection. // *Clinical and Vaccine Immunology*. 2010. Vol. 17, N3. P. 439–446.
20. Akbari E., Negahdari B., Faraji F., et al. Protective responses of an engineered PspA recombinant antigen against *Streptococcus pneumoniae*. // *Biotechnology Reports*. 2019. Vol. 24. P.e00385.
21. da Silva M.A., Converso T.R., Goncalves V.M., et al. Conjugation of PspA4Pro with capsular *Streptococcus pneumoniae* polysaccharide serotype 14 does not reduce the induction of cross-reactive antibodies. // *Clinical and Vaccine Immunology*. 2017. Vol. 24, N8. P.e00118–17.
22. Feldman C., Anderson R. Review: current and new generation pneumococcal vaccines// *Journal of Infection*. 2014. Vol. 69, N4. P. 309–325.
23. Ren D., Almudevar A.L., Pichichero M.E. Synchrony in serum antibody response to conserved proteins of *Streptococcus pneumoniae* in young children// *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2015. Vol. 11, N2. P. 489–497.
24. Pichichero M.E., Kaur R., Casey J.R., et al. Antibody response to *Streptococcus pneumoniae* proteins PhtD, LytB, PcpA, PhtE and Ply after nasopharyngeal colonization and acute otitis media in children// *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2012. Vol. 8, N6. P. 799–805.
25. Mann B., Thornton J., Heath R., et al. Broadly protective protein-based pneumococcal vaccine composed of pneumolysin toxoid-CbpA peptide recombinant fusion protein// *The Journal of Infectious Diseases*. 2014. Vol. 209, N7. P. 1116–1125.
26. Converso T.R., Goulart C., Darrieux M., et al. A protein chimera including PspA in fusion with PhtD is protective against invasive pneumococcal infection and reduces nasopharyngeal colonization in mice// *Vaccine*. 2017. Vol. 35, N37. P. 5140–5147.
27. Chen A., Mann B., Gao G., et al. Multivalent pneumococcal protein vaccines comprising pneumolysinoid with epitopes/fragments of CbpA and/or PspA elicit strong and broad protection. // *Clinical and Vaccine Immunology*. 2015. Vol. 22, N10. P. 1079–1089.
28. van Westen E., Poelen M.C.M., van den Dobbelsteen G.P.J.M., et al. Immunodominance in T cell responses elicited against different domains of detoxified pneumolysin PlyD1// *PLOS ONE*. 2018. Vol. 13, N3. P. e0193650.
29. Zysk G., Bongaerts R.J.M., ten Thoren E., et al. Detection of 23 immunogenic pneumococcal proteins using convalescent-phase serum. // *Infection and Immunity*. 2000. Vol. 68, N6. P. 3740–3743.
30. Bethe G., Nau R., Wellmer A., et al. The cell wall-associated serine protease PrtA: a highly conserved virulence factor of *Streptococcus pneumoniae*. // *FEMS Microbiology Letters*. 2001. Vol. 205, N1. P. 99–104.
31. de Stoppelaar S.F., Bootsma H.J., Zomer A., et al. *Streptococcus pneumoniae* serine protease HtrA, but not SFP or PrtA, is a major virulence factor in pneumonia. // *PLOS ONE*. 2013. Vol. 8, N11. P. e80062.33.
32. Chen X., Li B., Yu J., et al. Comparison of four adjuvants revealed the strongest protection against lethal pneumococcal challenge following immunization with PsaA-PspA fusion protein and ASO2 as adjuvant. // *Medical Microbiology and Immunology*. 2019. Vol. 208, N2. P. 215–226.
33. Khan S., Bijker M.S., Weterings J.J., et al. Distinct uptake mechanisms but similar intracellular processing of two different toll-like receptor ligand-peptide conjugates in dendritic cells. // *Journal of Biological Chemistry*. 2007. Vol. 282, N29. P. 21145–21159.
34. Moffitt K., Skoberne M., Howard A., et al. Toll-like receptor 2-dependent protection against pneumococcal carriage by immunization with lipidated pneumococcal proteins// *Infection and Immunity*. 2014. Vol. 82, N5. P. 2079–2086.
35. Lee S., Nguyen M.T. Recent Advances of Vaccine Adjuvants for Infectious Diseases// *Immune Network*. 2015. Vol. 15, N2. P. 51–57.
36. Moyer T.J., Zmolek A.C., Irvine D.J. Beyond antigens and adjuvants: formulating future vaccines. // *Journal of Clinical Investigation*. 2016. Vol. 126, N3. P. 799–808.
37. Li P., Asokanathan C., Liu F., et al. PLGA nano/micro particles encapsulated with pertussis toxoid (PTd) enhances Th1/Th17 immune response in a murine model. // *International Journal of Pharmaceutics*. 2016. Vol. 513, N1–2. P. 183–190.
38. Wegmann F., Gartlan K.H., Harandi A.M., et al. Polyethyleneimine is a potent mucosal adjuvant for viral glycoprotein antigens. // *Nature Biotechnology*. 2012. Vol. 30, N9. P. 883–888.
39. Jing Z.-W., Jia Y.-Y., Wan N., et al. Design and evaluation of novel pH-sensitive ureido-conjugated chitosan/TPP nanoparticles targeted to *Helicobacter pylori*. // *Biomaterials*. 2016. Vol. 84. P. 276–285.
40. Sanchez J., Holmgren J. Cholera toxin – a foe & a friend. *Indian J. Med. Res.* 2011. Vol. 133, N2. P. 153–163.
41. Lell B., Agnandji S., von Glasenapp I., et al. A Randomized Trial Assessing the Safety and Immunogenicity of AS01 and AS02 Adjuvanted RTS,S Malaria Vaccine Candidates in Children in Gabon. // *PLOS ONE*. 2009. Vol. 4, N10. P. e7611.
42. Lu J., Sun T., Wang D., et al. Protective immune responses elicited by fusion protein containing PsaA and PspA fragments. // *Immunological investigations*. 2015. Vol. 44, N5. P. 482–496.
43. Leroux-Roels I., Devaster J.M., Leroux-Roels G., et al. Adjuvant system AS02V enhances humoral and cellular immune responses to pneumococcal protein PhtD vaccine in healthy young and older adults: randomised, controlled trials. // *Vaccine*. 2015. Vol. 33, N4. P. 577–584.
44. Pauksens K., Nilsson A.C., Caubet M., et al. Randomized controlled study of the safety and immunogenicity of pneumococcal vaccine formulations containing PhtD and detoxified pneumolysin with Alum or adjuvant system ASO2V in elderly adults. // *Clinical and Vaccine Immunology*. 2014. Vol. 21, N5. P. 651–660.
45. Hsu C.-F., Hsiao C.-H., Tseng S.-F., et al. PrtA immunization fails to protect against pulmonary and invasive infection by *Streptococcus pneumoniae*. // *Respiratory Research*. 2018. Vol. 19, N1. P. 187.
46. Kuipers K., Daleke-Schermerhorn M.H., Jong W.S.P., et al. Salmonella outer membrane vesicles displaying high densities of pneumococcal antigen at the surface offer protection against colonization. // *Vaccine*. 2015. Vol. 33, N17. P. 2022–2029.
47. Lagosi T., Basdeki P., Routsias J., et al. Novel Protein-Based Pneumococcal Vaccines: Assessing the Use of Distinct Protein Fragments Instead of Full-Length Proteins as Vaccine Antigens. // *Vaccines*. 2019. Vol. 7, N1. P. 9.
48. Firdous J., Islam M.A., Park S.-M., et al. Induction of long-term immunity against respiratory syncytial virus glycoprotein by an osmotic polymeric nanocarrier. // *Acta Biomaterialia*. 2014. Vol. 10, N11. P. 4606–4617.
49. Kye Y.-C., Park S.-M., Shim B.-S., et al. Intranasal immunization with pneumococcal surface protein A in the presence of nanoparticle forming polysorbitol transporter adjuvant induces protective immunity against the *Streptococcus pneumoniae* infection. // *Acta Biomaterialia*. 2019. Vol. 90. P. 362–372.
50. Vela-Ramirez J.E., Goodman J.T., Boggiatto P.M., et al. Safety and biocompatibility of carbohydrate-functionalized polyanhydride nanoparticles. // *The AAPS Journal*. 2015. Vol. 17, N1. P. 256–267.
51. Ulery B.D., Petersen L.K., Phanse Y., et al. Rational design of pathogen-mimicking amphiphilic materials as nanoadjuvants. // *Scientific Reports*. 2011. Vol. 1, N1. P. 198.
52. Goodman J.T., Vela Ramirez J.E., Boggiatto P.M., et al. Nanoparticle chemistry and functionalization differentially regulates dendritic cell-nanoparticle interactions and triggers dendritic cell maturation. // *Part. Part. Syst. Charact.* 2014. Vol. 31, N12. P. 1269–1280.
53. Haughney S.L., Petersen L.K., Schoofs A.D., et al. Retention of structure, antigenicity, and biological function of pneumococcal surface protein A (PspA) released from polyanhydride nanoparticles. // *Acta Biomaterialia*. 2013. Vol. 9, N9. P. 8262–8271.
54. Kataoka K., Fukuyama Y., Briles D.E., et al. Review Dendritic cell-targeting DNA-based nasal adjuvants for protective mucosal immunity to *Streptococcus pneumoniae*. // *Microbiology and Immunology*. 2017. Vol. 61, N7. P. 195–205.
55. Kong I.G., Sato A., Yuki Y., et al. Nanogel-based PspA intranasal vaccine prevents invasive disease and nasal colonization by *Streptococcus pneumoniae*. // *Infection and Immunity*. 2013. Vol. 81, N5. P. 1625–1634.
56. Fukuyama Y., Yuki Y., Katakai Y., et al. Nanogel-based pneumococcal surface protein A nasal vaccine induces microRNA-associated Th17 cell responses with neutralizing antibodies against *Streptococcus pneumoniae* in macaques// *Mucosal immunology*. 2015. Vol. 8, N5. P. 1144–1153.
57. Kunda N.K., Alfagih I.M., Miyaji E.N., et al. Pulmonary dry powder vaccine of pneumococcal antigen loaded nanoparticles. // *International journal of pharmaceutics*. 2015. Vol. 495, N2. P.903–912.
58. Rodrigues T.C., Oliveira M.L.S., Soares-Schanoski A., et al. Mucosal immunization with PspA (Pneumococcal surface protein A)-adsorbed nanoparticles targeting the lungs for protection against pneumococcal infection. // *PLOS ONE*. 2018. Vol. 13, N1. P. e0191692.
59. Li B., Chen X., Yu J., et al. Protection elicited by nasal immunization with pneumococcal surface protein A (PspA) adjuvanted with bacterium-like particles against *Streptococcus pneumoniae* infection in mice. // *Microbial Pathogenesis*. 2018. Vol. 123. P. 115–119.
60. Bosma T., Kanninga R., Neef J., et al. Novel surface display system for proteins on nongenetically modified gram-positive bacteria. // *Applied and Environmental Microbiology*. 2006. Vol. 72, N1. P.880–889.

26. Converso TR, Goulart C, Darrieux M, et al. A protein chimera including PspA in fusion with PhtD is protective against invasive pneumococcal infection and reduces nasopharyngeal colonization in mice. *Vaccine*. 2017;35(37):5140–5147. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.08.010
27. Chen A, Mann B, Gao G, et al. Multivalent pneumococcal protein vaccines comprising pneumolysin with epitopes/fragments of CbpA and/or PspA elicit strong and broad protection. *Clinical and Vaccine Immunology*. 2015;22(10):1079–1089. doi: 10.1128/CVI.00293-15
28. van Westen E, Poelen MCM, van den Dobbelaer GPJM, et al. Immunodominance in T cell responses elicited against different domains of detoxified pneumolysin PlyD1. *PLOS ONE*. 2018;13(3):e0193650. doi: 10.1371/journal.pone.0193650
29. Zysk G, Bongaerts RJM, ten Thoren E, et al. Detection of 23 immunogenic pneumococcal proteins using convalescent-phase serum. *Infection and Immunity*. 2000;68(6):3740–3743. doi: 10.1128/iai.68.6.3740–3743.2000
30. Bethe G, Nau R, Wellmer A, et al. The cell wall-associated serine protease PrtA: a highly conserved virulence factor of *Streptococcus pneumoniae*. *FEMS Microbiology Letters*. 2001;205(1):99–104. doi: 10.1111/j.1574-6968.2001.tb10931.x
31. de Stoppelaar SF, Bootsma HJ, Zomer A, et al. *Streptococcus pneumoniae* serine protease HtrA, but not SFP or PrtA, is a major virulence factor in pneumonia. *PLOS ONE*. 2013;8(11):e008062. doi: 10.1371/journal.pone.0080062
32. Chen X, Li B, Yu J, et al. Comparison of four adjuvants revealed the strongest protection against lethal pneumococcal challenge following immunization with PsaA-PspA fusion protein and AS02 as adjuvant. *Medical Microbiology and Immunology*. 2019;208(2): 215–226. doi: 10.1007/s00430-019-00579-9
33. Khan S, Bijker MS, Weterings JJ, et al. Distinct uptake mechanisms but similar intracellular processing of two different toll-like receptor ligand-peptide conjugates in dendritic cells. *Journal of Biological Chemistry*. 2007;282(29):21145–21159. doi: 10.1074/jbc.M701705200
34. Moffitt K, Skoberne M, Howard A, et al. Toll-like receptor 2-dependent protection against pneumococcal carriage by immunization with lipidated pneumococcal proteins. *Infection and Immunity*. 2014;82(5):2079–2086. doi: 10.1128/iai.01632-13
35. Lee S, Nguyen MT. Recent Advances of Vaccine Adjuvants for Infectious Diseases. *Immune Network*. 2015;15(2):51–57. doi: 10.4110/in.2015.15.2.51
36. Moyer TJ, Zmolek AC, Irvine DJ. Beyond antigens and adjuvants: formulating future vaccines. *Journal of Clinical Investigation*. 2016;126(3):799–808. doi: 10.1172/jci81083
37. Li P, Asokanathan C, Liu F, et al. PLGA nano/micro particles encapsulated with pertussis toxoid (PTd) enhances Th1/Th17 immune response in a murine model. *International Journal of Pharmaceutics*. 2016;513(1-2):183–190. doi: 10.1016/j.ijpharm.2016.08.059
38. Wegmann F, Gartlan KH, Harandi AM, et al. Polyethyleneimine is a potent mucosal adjuvant for viral glycoprotein antigens. *Nature Biotechnology*. 2012;30(9):883–888. doi: 10.1038/nbt.2344
39. Jing Z-W, Jia Y-Y, Wan N, et al. Design and evaluation of novel pH-sensitive ureido-conjugated chitosan/TPP nanoparticles targeted to *Helicobacter pylori*. *Biomaterials*. 2016;84:276–285. doi: 10.1016/j.biomaterials.2016.01.045
40. Sanchez J, Holmgren J. Cholera toxin – a foe & a friend. *Indian J Med Res*. 2011;133(2):153–163.
41. Lell B, Agnandji S, von Glasenapp I, et al. A Randomized Trial Assessing the Safety and Immunogenicity of AS01 and AS02 Adjuvanted RTS,S Malaria Vaccine Candidates in Children in Gabon. *PLOS ONE*. 2009;4(10):e7611. doi: 10.1371/journal.pone.0007611
42. Lu J, Sun T, Wang D, et al. Protective immune responses elicited by fusion protein containing PsaA and PspA fragments. *Immunological investigations*. 2015;44(5):482–496. doi: 10.3109/08820139.2015.1037956
43. Leroux-Roels I, Devaster JM, Leroux-Roels G, et al. Adjuvant system AS02V enhances humoral and cellular immune responses to pneumococcal protein PhtD vaccine in healthy young and older adults: randomised, controlled trials. *Vaccine*. 2015;33(4):577–584. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.10.052
44. Pauksens K, Nilsson AC, Caubet M, et al. Randomized controlled study of the safety and immunogenicity of pneumococcal vaccine formulations containing PhtD and detoxified pneumolysin with Alum or adjuvant system AS02V in elderly adults. *Clinical and Vaccine Immunology*. 2014;21(5):651–660. doi: 10.1128/cvi.00807-13
45. Hsu C-F, Hsiao C-H, Tseng S-F, et al. PrtA immunization fails to protect against pulmonary and invasive infection by *Streptococcus pneumoniae*. *Respiratory Research*. 2018;19(1):187. doi: 10.1186/s12931-018-0895-8
46. Kuipers K, Daleke-Schermerhorn MH, Jong WSP, et al. *Salmonella* outer membrane vesicles displaying high densities of pneumococcal antigen at the surface offer protection against colonization. *Vaccine*. 2015;33(17):2022–2029. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.03.010
47. Lagousi T, Basdeki P, Routsias J, et al. Novel Protein-Based Pneumococcal Vaccines: Assessing the Use of Distinct Protein Fragments Instead of Full-Length Proteins as Vaccine Antigens. *Vaccines*. 2019;7(1):9. doi: 10.3390/vaccines7010009
48. Firdous J, Islam MA, Park S-M, et al. Induction of long-term immunity against respiratory syncytial virus glycoprotein by an osmotic polymeric nanocarrier. *Acta Biomaterialia*. 2014;10(11):4606–4617. doi: 10.1016/j.actbio.2014.07.034
49. Kye Y-C, Park S-M, Shim B-S, et al. Intranasal immunization with pneumococcal surface protein A in the presence of nanoparticle forming polysorbitor transporter adjuvant induces protective immunity against the *Streptococcus pneumoniae* infection. *Acta Biomaterialia*. 2019;90:362–372. doi: 10.1016/j.actbio.2019.03.049
50. Vela-Ramirez JE, Goodman JT, Boggiatto PM, et al. Safety and biocompatibility of carbohydrate-functionalized poly(hydroxyethyl methacrylate) nanoparticles. *The AAPS Journal*. 2015;17(1):256–267. doi: 10.1208/s12248-014-9699-z
51. Ulery BD, Petersen LK, Phanse Y, et al. Rational design of pathogen-mimicking amphiphilic materials as nanoadjuvants. *Scientific Reports*. 2011;1(1):198. doi: 10.1038/srep00198
52. Goodman JT, Vela Ramirez JE, Boggiatto PM, et al. Nanoparticle chemistry and functionalization differentially regulates dendritic cell-nanoparticle interactions and triggers dendritic cell maturation. *Part Part Syst Charact*. 2014;31(12):1269–1280. doi: 10.1002/ppsc.201400148
53. Haughney SL, Petersen LK, Schoofs AD, et al. Retention of structure, antigenicity, and biological function of pneumococcal surface protein A (PspA) released from poly(hydroxyethyl methacrylate) nanoparticles. *Acta Biomaterialia*. 2013;9(9):8262–8271. doi: 10.1016/j.actbio.2013.06.006
54. Kataoka K, Fukuyama Y, Briles DE, et al. Review Dendritic cell-targeting DNA-based nasal adjuvants for protective mucosal immunity to *Streptococcus pneumoniae*. *Microbiology and Immunology*. 2017;61(7):195–205. doi: 10.1111/1348-0421.12487
55. Kong IG, Sato A, Yuki Y, et al. Nanogel-based PspA intranasal vaccine prevents invasive disease and nasal colonization by *Streptococcus pneumoniae*. *Infection and Immunity*. 2013;81(5):1625–1634. doi: 10.1128/IAI.00240-13
56. Fukuyama Y, Yuki Y, Kataoka K, et al. Nanogel-based pneumococcal surface protein A nasal vaccine induces microRNA-associated Th17 cell responses with neutralizing antibodies against *Streptococcus pneumoniae* in macaques. *Mucosal Immunology*. 2015;8(5):1144–1153. doi: 10.1038/mi.2015.5
57. Kunda NK, Alfagih IM, Miyaji EN, et al. Pulmonary dry powder vaccine of pneumococcal antigen loaded nanoparticles. *International journal of pharmaceutics*. 2015;495(2):903–912. doi: 10.1016/j.ijpharm.2015.09.034
58. Rodrigues TC, Oliveira MLS, Soares-Schanoski A, et al. Mucosal immunization with PspA (Pneumococcal surface protein A)-adsorbed nanoparticles targeting the lungs for protection against pneumococcal infection. *PLOS ONE*. 2018;13(1):e0191692. doi: 10.1371/journal.pone.0191692
59. Li B, Chen X, Yu J, et al. Protection elicited by nasal immunization with pneumococcal surface protein A (PspA) adjuvanted with bacterium-like particles against *Streptococcus pneumoniae* infection in mice. *Microbial Pathogenesis*. 2018;123:115–119.
60. Bosma T, Kanninga R, Neef J, et al. Novel surface display system for proteins on nongenetically modified gram-positive bacteria. *Applied and Environmental Microbiology*. 2006;72(1):880–889. doi: 10.1128/AEM.72.1.880-889.2006
61. Wang D, Lu J, Yu J, et al. A Novel PspA Protein Vaccine Intranasal Delivered by Bacterium-Like Particles Provides Broad Protection Against Pneumococcal Pneumonia in Mice. *Immunological Investigations*. 2018;47(4):403–415. doi: 10.1080/08820139.2018.1439505
62. Lu J, Guo J, Wang D, et al. Broad protective immune responses elicited by bacterium-like particle-based intranasal pneumococcal particle vaccine displaying PspA2 and PspA4 fragments. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2019;15(2):371–380. doi: 10.1080/21645515.2018.1526556
63. Lu J, Hou H, Wang D, et al. Systemic and mucosal immune responses elicited by intranasal immunization with a pneumococcal bacterium-like particle-based vaccine displaying pneumolysin mutant Plym2. *Immunology Letters*. 2017;187:41–46. doi: 10.1016/j.imlet.2017.05.003
64. Kataoka K, Fujihashi K, Oma K, et al. The nasal dendritic cell-targeting Flt3 ligand as a safe adjuvant elicits effective protection against fatal pneumococcal pneumonia. *Infection and Immunity*. 2011;79(7):2819–2828. doi: 10.1128/iai.01360-10
65. Fukuyama Y, King JD, Kataoka K, et al. A combination of Flt3 ligand cDNA and CpG oligodeoxynucleotide as nasal adjuvant elicits protective secretory-IgA immunity to *Streptococcus pneumoniae* in aged mice. *The Journal of Immunology*. 2011;186(4):2454–2461. doi: 10.4049/jimmunol.1002837
66. Baatarjav T, Kataoka K, Gilbert RS, et al. Mucosal immune features to phosphorylcholine by nasal Flt3 ligand cDNA-based vaccination. *Vaccine*. 2011;29(34):5747–5757. doi: 10.1016/j.vaccine.2011.05.097
67. Swaminathan A, Lucas RM, Dear K, et al. (2014) Keyhole limpet haemocyanin – a model antigen for human immunotoxicological studies. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2014;78(5):1135–1142. doi: 10.1111/bcp.1242
68. Chan W-Y, Entwisle C, Ercoli G, et al. A Novel, Multiple-Antigen Pneumococcal Vaccine Protects against Lethal *Streptococcus pneumoniae* Challenge. *Infection and Immunity*. 2019;87(3):e00846-18. doi: 10.1128/IAI.00846-18
69. Campos IB, Herd M, Moffitt KL, et al. IL-17A and Complement Contribute to Killing of Pneumococci Following Immunization With a Pneumococcal Whole Cell Vaccine. *Vaccine*. 2017;35(9):1306–1315. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.01.030
70. Entwisle C, Hill S, Pang Y, et al. Safety and immunogenicity of a novel multiple antigen pneumococcal vaccine in adults: a phase 1 randomised clinical trial. *Vaccine*. 2017;35(5):7181–7186. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.10.076
71. Rosch JW. Promises and pitfalls of live attenuated pneumococcal vaccines. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2014;10(10):3000–3003. doi: 10.4161/21645515.2014.970496
72. Jang A-Y, Ahn KB, Zhi Y, et al. Serotype-Independent Protection Against Invasive Pneumococcal Infections Conferred by Live Vaccine With Igt Deletion. *Frontiers in Immunology*. 2019;10:1212. doi: 10.3389/fimmu.2019.01212

73. Arimoto T, Igarashi T. Role of prolipoprotein diacylglycerol transferase (Lgt) and lipoprotein-specific signal peptidase II (LspA) in localization and physiological function of lipoprotein MsmE in *Streptococcus mutans*. *Oral Microbiology and Immunology*. 2008;23(6):515–519. doi: 10.1111/j.1399-302X.2008.00455.x
74. Wichgers Schreur PJ, Rebel JMM, Smits MA, et al. Lgt processing is an essential step in *Streptococcus suis* lipoprotein mediated innate immune activation. *PLoS ONE*. 2011;6(7):e22299. doi: 10.1371/journal.pone.0022299
75. Tomlinson G, Chimalapati S, Pollard T, et al. TLR-mediated inflammatory responses to *Streptococcus pneumoniae* are highly dependent on surface expression of bacterial lipoproteins. *The Journal of Immunology*. 2014;193(7):3736–3745. doi: 10.4049/jimmunol.1401413
76. Michaelsen TE, Kolberg J, Aase A, et al. The four mouse IgG isotypes differ extensively in bactericidal and opsonophagocytic activity when reacting with the P1.16 epitope on the outer membrane PorA protein of *Neisseria meningitidis*. *Scandinavian Journal of Immunology*. 2004;59(1):34–39. doi: 10.1111/j.0300-9475.2004.01362.x
77. Wu F, Yao R, Wang H, et al. Mucosal and systemic immunization with a novel attenuated pneumococcal vaccine candidate confers serotype independent protection against *Streptococcus pneumoniae* in mice. *Vaccine*. 2014;32(33):4179–4188. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.05.019
78. Xu X, Wang H, Liu Y, et al. Mucosal immunization with the live attenuated vaccine SPY1 induces humoral and Th2-Th17-regulatory T cell cellular immunity and protects against pneumococcal infection. *Infection and Immunity*. 2015;83(1):90–100. doi: 10.1128/IAI.02334-14
79. Zhang X., Cui J., Wu Y., et al. *Streptococcus pneumoniae* Attenuated Strain SPY1 with an Artificial Mineral Shell Induces Humoral and Th17 Cellular Immunity and Protects Mice against Pneumococcal Infection. *Frontiers in Immunology*. 2017. Vol. 8. P.1983.
80. Wang G., Cao R.-Y., Chen R., et al. Rational design of thermostable vaccines by engineered peptide-induced virus self-biomineralization under physiological conditions. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2013;110(19):7619–7624. doi: 10.1073/pnas.1300233110.

Об авторах

- **Ирина Мироновна Грубер** – д. м. н., профессор, заведующая лабораторией экспериментальной микробиологии НИИ вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова, 105064, Москва, Малый Казённый переулок, 5А. +7 (495) 916-20-47, igruber_instmech@mail.ru.
- **Ольга Максимовна Кукина** – младший научный сотрудник лаборатории экспериментальной микробиологии НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, 105064, Москва, Малый Казённый переулок, 5А. +7 (495) 916-20-47, kukina1994@mail.ru. 0000-0003-0875-4141.
- **Надежда Борисовна Егорова** – д. м. н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, ведущий научный сотрудник лаборатории терапевтических вакцин НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, 105064, Москва, Малый Казённый переулок, 5А. +7 (903) 552-14-73, vmegorova@mail.ru.
- **Ольга Валерьевна Жигунова** – младший научный сотрудник лаборатории экспериментальной микробиологии НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, 105064, Москва, Малый Казённый переулок, 5А. +7 (495) 916-20-47, kileva@mail.ru.

Поступила: 08.09.2020. Принята к печати: 22.01.2021.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Irina M. Gruber** – Dr. Sci (Med), professor Head of the Laboratory of Experimental Microbiology Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, 5A Malyy Kazonnyy pereulok, Moscow, 105064, Russia. +7 (495) 916-20-47, igruber_instmech@mail.ru.
- **Olga M. Kukina** – junior researcher of the Laboratory of Experimental Microbiology, Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, 5A Malyy Kazonnyy pereulok, Moscow, 105064, Russia. +7 (495) 916-20-47, kukina1994@mail.ru. 0000-0003-0875-4141.
- **Nadezhda B. Egorova** – Dr. Sci (Med), professor, Honored Scientist of the Russian Federation, leading researcher of Laboratory Therapeutic Vaccines Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, 5A Malyy Kazonnyy pereulok, Moscow, 105064, Russia. +7 (903) 552-14-73, vmegorova@mail.ru.
- **Olga V. Zhigunova** – junior researcher of the Laboratory of Experimental Microbiology Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, 5A Malyy Kazonnyy pereulok, Moscow, 105064, Russia. +7 (495) 916-20-47, kileva@mail.ru.

Received: 08.09.2020. Accepted: 22.01.2021.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

ИНФОРМАЦИЯ РОСПОТРЕБНАДЗОРА

Создание сотрудничающего центра ВОЗ на базе Российского научно-исследовательского противочумного института «Микроб»

Пресс-релиз от 20 Февраля 2021 г.

Сотрудничающий центр ВОЗ – это учреждение, назначенное Генеральным директором ВОЗ в качестве одного из звеньев международной сотрудничающей сети, проводящей мероприятия в поддержку программ ВОЗ на всех уровнях.

Сотрудничающие центры ВОЗ принимают участие в деятельности, основываясь на плане работы, подготовленном Центром совместно с ВОЗ в соответствии с его правилами. Мероприятия могут осуществляться на национальном, международном, региональном, межрегиональном и глобальном уровнях.

В Российской Федерации более 20 сотрудничающих центров ВОЗ, выполняющих различные функции.

Институт «Микроб» уже на протяжении ряда лет (с 2015 г.) является ведущим исполнителем по реализации при поддержке Правительства Российской Федерации ряда программ оказания материально-технического и научно-методического содействия странам-партнерам России по противодействию инфекционным болезням и наращиванию национального потенциала реагирования на угрозы в области общественного здравоохранения санитарно-эпидемиологического характера.

Основными направлениями взаимодействия с участием РосНИПЧИ «Микроб» Роспотребнадзора являются оказание материально-технической поддержки странам-партнерам за счет поставок мобильных лабораторий, питательных сред, диагностических препаратов и расходных материалов; проведение совместных работ по эпизоотологическому обследованию природно-очаговых территорий, выполнение совместных НИР, подготовка специалистов и проведение совместных учений. Взаимодействие осуществляется со странами СНГ, а также с Монголией, Китаем, Вьетнамом,

Гвинейской Республикой, Демократической Республикой Конго.

Институт с 2018 г. осуществляет взаимодействие с ВОЗ и GOARN (Глобальная сеть предупреждения о вспышках болезней и ответных действий) по вопросу стандартизации мобильных лабораторий.

Основная задача Центра – повышение готовности стран к реагированию на угрозы биологического характера, в том числе эпидемий и пандемий инфекционных болезней.

Совокупность исторического опыта санитарно-эпидемиологической службы России по организации масштабных противозэпидемических мероприятий, обеспечения биологической безопасности и современные технологии в области создания новых средств диагностики и профилактики, математического моделирования с целью прогнозирования эпидемиологической ситуации позволяют обеспечивать эффективное проведение мероприятий, направленных на сдерживание эпидемического распространения COVID-19 в Российской Федерации, что позволило избежать введения в России масштабных локдаунов в осенне-зимний период 2020–2021 гг.

Практический опыт и новые научные знания, полученные в ходе борьбы с пандемией, несомненно, требуют осмысления и серьезного анализа. Но уже очевидно то, что человечество должно быть готово к таким вызовам. И для этого надо укреплять все компоненты системы реагирования на них, включая развитие научных исследований и повышать эффективность международного сотрудничества в сфере оперативного ответа на подобные угрозы.

Источник: <https://www.rosпотребнадзор.ru>

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-1-92-99>

Факторы риска развития злокачественных новообразований головы и шеи

Е. Н. Белякова*

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

Резюме

Актуальность. В последнее время во всем мире отмечается рост заболеваемости раком головы и шеи. Рак головы и шеи – одна из самых распространенных форм рака, на которую приходится 5–10% всех онкологических заболеваний в мире. В структуре смертности от рака он занимает 8-е место. **Цель.** Осветить основные факторы риска развития злокачественных новообразований головы и шеи, а также этиологическую роль вируса папилломы человека. **Выводы.** В настоящее время именно рост распространенности вирусных инфекций считается основной причиной увеличения заболеваемости плоскоклеточным раком области головы и шеи, причем данная патология чаще наблюдается среди некурящих мужчин средних лет с высоким социально-экономическим статусом, имеющих орально-генитальные половые контакты с несколькими половыми партнерами, а также плохой стоматологический статус.

Ключевые слова: рак головы и шеи, факторы риска, вирус папилломы человека, онкология, эпидемиология, вакцинация

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Белякова Е. Н. Факторы риска развития злокачественных новообразований головы и шеи. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2021;20(1): 92–99. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-1-92-99>.

Risk Factors for the Development of Malignant Tumors of the Head and Neck

EN Belyakova**

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow

Abstract

Relevance. Recently, there has been an increase in the incidence of head and neck cancer throughout. Head and neck cancer is one of the most common forms of cancer, accounting for 5-10% of all cancers in the world. In the structure of cancer it takes 8th place.

Aim. Highlight the main risk factors for the development of malignant neoplasms of the head and the etiological role of the human papillomavirus. **Conclusions.** Currently, it is an increase in prevalence of viral infections is considered to be the main cause of increase in the incidence of squamous cell carcinoma of the head and neck, and this pathology is more common among non-smoking middle-aged man with a high socio-economic status, having oral-genital sex with multiple sexual partners, as well as having poor dental status.

Keywords: risk factors for the development of malignant tumors of the head and neck

No conflict of interest to declare.

For citation: Belyakova EN. Risk Factors for the Development of Malignant Tumors of the Head and Neck. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2021;20(1): 92–99 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-1-92-99>.

Введение

Рак, возникающий в области головы и шеи, представляет собой гетерогенную группу злокачественных новообразований (ЗНО), в которую включают плоскоклеточный рак слизистой оболочки, вызванный канцерогеном или вирусом папилломы человека (ВПЧ), а также рак кожи (кожно-плоскоклеточный, базальноклеточный, меланома и клеточная карцинома Меркеля). Доброкачественные новообразования головы и шеи, вызываемые ВПЧ, условно разделяются на два типа: слизистые и кожные. К слизистым относятся: бородавки полости

рта и папилломатоз гортани. К кожным – различные виды кожных (вирусных) бородавок [1].

Согласно рекомендациям Американского объединенного комитета по раку (AJCC) принято выделять различные анатомические области, в которых локализуются злокачественные новообразования головы и шеи: полость рта, глотка, гортань, придаточные пазухи, большие и малые слюнные железы [2]. Ротовая полость включает в себя губы, слизистую оболочку внутренней части щек, передние две трети языка, дно рта под языком, твердое небо, верхнюю и нижнюю десну и ретромолярный

* Для переписки: Белякова Екатерина Николаевна, аспирант Сеченовского Университета, 119991, Москва, ул. Трубетская, д.8, стр.2. +7 (977) 642-65-14, belyakova.caterina@yandex.ru. ©Белякова Е. Н.

** For correspondence: Belyakova Ekaterina N., postgraduate of Sechenov University, 8, Trubetskaya St., bldg. 2, Moscow, 119991, Russia. +7 (977) 642-65-14, belyakova.caterina@yandex.ru. ©Belyakova EN

Таблица 1. Факторы риска развития рака головы и шеи
Table 1. Risk factors for head and neck cancer

Характеристика доказательств этиологического фактора Characterization of evidence of an etiologic factor	Увеличивает риск Increases risk
<p>«Достоверные» доказательства «Reliable» evidence</p>	<p>Алкогольные напитки Alcoholic drinks [1,2,7] Бетель с табаком Betel with tobacco [1,2] Бетель без табака Betel without tobacco [1] Вирус папилломы человека Human papillomavirus [1–3] Курение табака Smoking tobacco [1,2,7] Бездымный табак (некурительный табак) Smokeless tobacco [1] Рентгеновское излучение, гамма-излучение X-ray radiation, gamma radiation [4] Вирус Эпштейна-Барр Epstein-Barr virus [5] Формальдегид Formaldehyde [5] Асбест Asbestos [7] Древесная пыль Wood dust [5]</p>
<p>«Возможные» доказательства «Possible» evidence</p>	<p>Гидрохлоротиазид Hydrochlorothiazide [6] Иприт (горчичный газ) Mustard gas (sulfur mustard) [7] Солнечная радиация Solar radiation [6] Радиоактивный йод, включая йод-131 Radioactive iodine, including iodine-131 [4] Асбест (все формы) Asbestos (all forms) [2] Работа, связанная с производством резины Work related to the production of rubber [7] Пассивное курение Passive smoking [2,7] Ожирение Obesity [7]</p>

Примечание: [1] полость рта; [2] глотка; [3] миндалины; [4] слюнные железы; [5] носоглотка; [6] губа; [7] гортань.
 Note: [1] oral cavity; [2] pharynx; [3] the tonsils; [4] salivary glands; [5] nasopharynx; [6] lip; [7] larynx.

тригон. Глотка включает носоглотку (область позади носовой полости), ротоглотку (включая миндалины, основание языка, мягкое небо и заднюю стенку глотки) и гортаноглотку (включая грушевидные синусы, заднюю поверхность гортани и посткрикоидную область, а также нижнюю часть задней и латеральной стенки глотки). Гортань включает в себя надгортанник, собственно гортань (голосовые связки, включая переднюю и заднюю спайку) и субглоточное пространство [3].

Плоскоклеточный рак органов головы и шеи занимает 7-е место в структуре онкологической заболеваемости в мире. Ежегодно в мире регистрируется 900 тыс. новых случаев рака органов головы и шеи. Так, в 2018 г. стандартизованный по возрасту показатель заболеваемости раком губы и полости рта для мужчин составил 5,8; для женщин – 2,3 [4]. Для рака гортани этот показатель равен 3,6 и 0,5 для мужчин и женщин соответственно. Кумулятивный риск развития к 74 годам жизни рака губы и полости рта в 2018 г. составил 0,6% у мужчин и 0,3% – у женщин, а рака гортани – 0,5% и 0,1% соответственно у мужчин и женщин [4]. То есть при кумулятивном риске развития рака губы и полости рта 0,5% вероятность развития рака этой локализации в возрасте до 75 лет во всем мире для обоих полов примерно составит 46 на 10 тыс. Кумулятивный риск смерти от данной патологии в 2018 г. составил 0,2% – примерно 23 на 10 тыс. лиц обоих полов до 75 лет. В структуре смертности от рака плоскоклеточный рак органов головы и шеи занимает 6-е место, ежегодно умирают почти 450 тыс.

пациентов, в основном в развивающихся странах. В 2018 г. стандартизованный по возрасту показатель смертности от рака губы и полости рта в мире для мужчин и женщин составил 2,8 и 1,2 соответственно, а от рака гортани – 1,9 и 0,3 для мужчин и женщин соответственно [5].

Основные факторы риска

Вероятность развития рака головы и шеи определяет ряд факторов риска. По данным классификации Международного агентства по исследованию рака IARC и Всемирного фонда исследований рака/Американского института исследований рака (WCRF/AICR), выделяют факторы риска с «достоверным» и «возможным» доказательством этиологического фактора развития рака головы и шеи (табл. 1) [5,6].

Традиционно к факторам риска развития рака головы и шеи относят курение табака и употребление алкоголя. Среди тех, кто выкуривает более двух пачек сигарет и употребляет более четырех стандартных доз алкоголя в день, риск возникновения орофарингеальной плоскоклеточной карциномы (ОФПКК) увеличивается более чем в 35 раз [4].

Табак

Курение табака IARC относит к достоверному фактору риска развития рака [6]. Так, в Англии, Уэльсе, Шотландии, Северной Ирландии в 2015 г. 64% случаев рака гортани, 37% – глотки, 25% – носоглотки и 17% – полости рта были вызваны курением [7]. Исследования показали, что у заядлых курильщиков риск развития ОФПКК в 5–25 раз

выше по сравнению с некурящими [8]. Анализ исследований «случай-контроль» показал, что риск рака гортани в 8,3 раза выше среди людей, которые когда-либо курили сигареты, по сравнению с теми, кто никогда не курил [8]. Риск рака гортани, связанного с курением, варьирует в зависимости от конкретного участка гортани, с более сильной ассоциацией для надгортанника [9]. Метаанализ показал, что риск рака глотки среди курильщиков в 3 раза выше, чем среди никогда не куривших [10]. Риск возникновения рака носоглотки на 59% выше среди курильщиков [11]. Нидерландское когортное исследование показало, что риск развития рака полости рта среди курильщиков на 91% выше, чем среди никогда не куривших [12]. Прекращение и воздержание от курения в течение более 10 лет существенно снижает риск развития рака [8].

Риск рака полости рта примерно в 4,5 раза выше у потребителей бездымного (некурильного) табака в регионе Юго-Восточной Азии (который включает большинство потребителей бездымного табака во всем мире) и на 28% выше в регионе Восточного Средиземноморья по сравнению с теми, кто никогда не употреблял табак [13].

Алкоголь

Употребление алкоголя является фактором риска развития злокачественных новообразований головы и шеи, включая рак полости рта, глотки и гортани, а в сочетании с употреблением табака на него приходится 75% случаев рака полости рта [6].

По оценкам ВОЗ, 3,5% смертей от рака в США и 4,2% смертей от рака во всем мире напрямую связаны с употреблением алкоголя. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что алкоголь вызывает 26,4% рака полости рта, 30,5% – глотки, 21,6% – гортани и 16,9% – пищевода [14]. Обобщение эпидемиологических данных показывает, что риск возникновения рака полости рта, глотки и гортани при ежедневном употреблении алкоголя составляет 30% [15]. Популяционное исследование, проведенное в Германии, показало, что в 2018 г. бремя рака, связанное с высоким потреблением алкоголя, составило примерно 9 588 случаев, или 2% от всех случаев рака [16]. Наиболее часто регистрировался рак полости рта и глотки среди мужчин (3 191 случая), из которых 34% случаев можно было предотвратить, отказавшись от употребления алкоголя [16].

Исследования, проведенные в странах Восточной Азии, подтверждают тесную связь между употреблением алкоголя и развитием рака головы и шеи среди азиатского населения. Многоцентровое исследование «случай-контроль» с участием 921 пациента из Восточной Азии с раком головы и шеи и контрольной группой из 806 человек показало, что риски развития рака головы и шеи выше среди употреблявших алкоголь (отношение шансов (ОШ) = 2,29) [17].

Инфекции

По оценкам IARC, 15,4% всех случаев рака связаны с инфекциями, из них 9,9% спровоцированы вирусами [4]. Во всем мире рак, вызванный инфекциями, чаще встречается, чем по другим причинам. Наиболее распространены следующие канцерогенные инфекционные патогены: *Helicobacter pylori* (770 000 случаев ежегодно), ВПЧ (640 000 случаев ежегодно), вирус гепатита В (420 000 случаев ежегодно), Эпштейна–Барр (200 000 случаев ежегодно) и вирус гепатита С (170 000 случаев ежегодно) [18].

Вирус Эпштейна–Барр

Вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ), также известный как человеческий гамма-герпесвирус 4 типа, представляет собой двухцепочечный ДНК-вирус с геномом 170–180 т. п. н., который кодирует почти 100 генов латентной или литической инфекции клеток-хозяев. Во всем мире более 90% взрослых являются здоровыми носителями ВЭБ, который классифицируется как фактор риска с достоверной канцерогенностью для человека [19].

ВЭБ связан с широким спектром лимфоидных злокачественных новообразований человека, такими как лимфома Беркитта, классическая лимфома Ходжкина, В-клеточная лимфома и НК/Т-клеточная лимфома, различные типы эпителиального рака, рака желудка (РЖ) и рака ротоглотки. Среди 200 000 новых случаев рака, связанных с ВЭБ, ежегодно регистрируемых во всем мире, 84 000 и 78 000 относятся к РЖ и раку носоглотки соответственно. Тем не менее РЖ, ассоциированные с ВЭБ, составляют лишь 10% от всех случаев рака желудка. В эндемичных регионах, таких как Гонконг и Южный Китай, почти все случаи рака ротоглотки ассоциированы с ВЭБ [20].

В Англии, Уэльсе, Шотландии, Северной Ирландии в 2015 г. 80% случаев рака носоглотки вызваны вирусом Эпштейна–Барр [7].

Вирус папилломы человека (ВПЧ)

ВПЧ представляют собой небольшие кольцевые двухцепочечные безоболочечные ДНК-вирусы (~ 8000 пар оснований), способные инфицировать эпителиальные клетки. Эти вирусы можно разделить на кожные, вызывающие остроконечные кондиломы, и слизистые, которые чаще всего встречаются в потенциально злокачественных и злокачественных поражениях эпителия, что позволяет их классифицировать как ВПЧ высокого онкогенного риска (ВПЧ 16, 18, 31, 33, 34, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68, 70), возможного высокого риска (ВПЧ 26, 53 и 66) и низкого онкогенного риска (ВПЧ 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 и 89) [21]. При ВПЧ-ассоциированном плоскоклеточном раке головы и шеи более 90% случаев связаны с ВПЧ 16 типа [22].

Считается, что ВПЧ может вызывать онкообразование, не только непосредственно интегрируясь

в ДНК хозяина, но и имея механизмы индукции канцерогенеза без интеграции. Ключевую роль в этом играют онкогены E6 и E7. Буквой E помечаются гены вируса, экспрессирующиеся раньше (early), так называемые гены первичного ответа (immediate early genes; IEGs), в противоположность L генам (late), экспрессирующимся позже. Всего в геноме ВПЧ существует 7 «ранних» (E1, E2, E4, E5, E6, и E7) и два «поздних» (L1 и L2) гена. Белок E6 инактивирует белок-супрессор опухолей p53 хозяина, который предотвращает излишнее клеточное деление и запускает апоптоз в клетках с повреждением ДНК, в то время как белок E7 инактивирует человеческий белок-супрессор опухолей Rb (продукт гена ретинобластомы). Функциональная инактивация белка Rb ведет в свою очередь к усилению синтеза белка p16. Запуская клеточное деление и снижая уровень дифференцировки пораженных клеток, ВПЧ создает более благоприятные условия для своей жизнедеятельности. Тест на обнаружение ВПЧ-инфекции основан исключительно на молекулярных методах. В настоящее время в клинических условиях доступно два наиболее часто используемых метода обнаружения ВПЧ, иммуногистохимический анализ (ИГХ) белка p16 и полимеразная цепная реакция. Чувствительность обоих анализов высока, но специфичность выше при гибридизации *in situ* [23].

Точные сведения о распространенности ВПЧ-инфекции отсутствуют, так как официально регистрируются лишь некоторые из ее клинических проявлений, а имеющиеся сведения основаны на результатах выборочных исследований и расчетных показателях. В нескольких исследованиях сообщалось, что ВПЧ-инфекция обуславливает от 3 до 85% случаев плоскоклеточного рака гортани [24]. Согласно другим литературным данным, ВПЧ является причиной от 0 до 44% случаев рака полости рта, от 0 до 86% – ротоглотки, от 0 до 36% – гортани. Столь большой разброс может быть объяснен демографическими особенностями популяции и разными методами как обнаружения, так и экстраполяции [25].

В одном из недавних исследований было показано, что ВПЧ 16 типа является наиболее часто выявляемым генотипом среди ВПЧ-положительных случаев (75,2%), в зависимости от локализации рака. Так, 83,0% ВПЧ 16 типа обнаруживалось в ротоглотке, 68,8% – в полости рта и 50,8% – в гортани [26].

Риск развития рака ротоглотки, миндалин и основания языка выше среди людей с большим количеством сексуальных партнеров, практикующих оральный секс, а также среди людей, начавших половую жизнь в более раннем возрасте, и у мужчин, которые когда-либо имели половые контакты с мужчинами, что подтверждает половой путь передачи ВПЧ [27].

Пациенты с ВПЧ-ассоциированным плоскоклеточным раком головы и шеи зачастую

имеют возраст менее 60 лет, но наблюдаются региональные различия. Например, в исследовании Stenmark M. H. [28] с 2000 г. по 2009 г. у пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи не было обнаружено значительной разницы в возрасте в зависимости от статуса инфицирования ВПЧ. Пациенты с ВПЧ-положительным раком головы и шеи зачастую имеют более высокий социально-демографический, а также социально-экономический статус (более высокий уровень образования, более высокое должностное положение, а также доход) по сравнению с ВПЧ-отрицательными [29]. Этим заболеванием чаще страдают мужчины, особенно в США (коэффициент соотношения мужчин и женщин – 1,5), в то время как этот коэффициент для Азии и некоторых европейских стран составляет всего 0,7 [30]. Предполагается, что это связано с более высокой степенью передачи инфекций ВПЧ во время орально-генитального полового контакта с несколькими половыми партнерами [30].

Хорошо известно, что пациенты с ВПЧ-положительным раком ротоглотки имеют более высокую выживаемость, по сравнению с пациентами с ВПЧ-отрицательным раком ротоглотки [31,32]. Высокий уровень инфильтрации CD8+ Т-клетками является важным фактором, способствующим увеличению выживаемости пациентов с ВПЧ-ассоциированным раком ротоглотки. Однако данные о прогнозах выживаемости пациентов с неорофарингеальным раком все еще противоречивы. В большинстве исследований отсутствуют статистически значимые различия в выживаемости пациентов с опухолями вне ротоглотки в зависимости от их ВПЧ-статуса, однако некоторые исследования показали лучший [33] или наоборот – худший [34] прогноз при ВПЧ-ассоциированном неорофарингеальном раке. Интересно, что Salazar C. R. с соавт. отметили, что для выявления ВПЧ-ассоциированного неорофарингеального плоскоклеточного рака головы и шеи необходимо выполнять как иммуногистохимическое исследование маркера p16, так и определение ДНК ВПЧ [35]. Многофакторный анализ показал, что риск смерти и прогрессирования рака через 5 лет после лечения был в 4 и более 7,6 раза выше ($p = 0,003$ и $p = 0,005$ соответственно) в группе неинфицированных пациентов по сравнению с пациентами с ВПЧ-инфекцией [36]. Многие исследователи получают аналогичные результаты. Fakhry C. с соавт. продемонстрировали, что среди пациентов с плоскоклеточным раком ротоглотки риск смерти был ниже среди женщин, чем среди мужчин (ОР (отношение рисков) = 0,55; $P = 0,04$), даже с учетом статуса ВПЧ [37]. Напротив, для неорофарингеального плоскоклеточного рака положительный статус ВПЧ и пол не были связаны с общей выживаемостью. D'Souza G., в свою очередь, отметил, что риск смерти был на 75% ниже для плоскоклеточного рака ротоглотки, связанного с ВПЧ, по сравнению с ВПЧ-отрицательным (ОР = 0,25; 95%

ДИ = 0,18–0,34) [29]. Необходимо соблюдать осторожность в планировании и клинической реализации стратегий лечения, так как было установлено, что в группе ВПЧ-положительных пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи отмечаются случаи с худшим прогнозом. Biesaga V. с соавт. (2018) показали, что пациенты с более низкой вирусной нагрузкой ВПЧ-16 (количество копий генома ДНК ВПЧ на клетку) имели низкий уровень общей выживаемости [38]. Yoo S. H. с соавт., в свою очередь, доказали, что неорофарингеальный рак, низкий социально-экономический статус и наличие ВПЧ 18 являются независимыми неблагоприятными прогностическими факторами для пациентов с ВПЧ-положительными плоскоклеточным раком головы и шеи [39]. Tinhofer I. с соавт. заметили, что в группе курящих ВПЧ-положительных пациентов с раком ротоглотки двухлетняя выживаемость была хуже по сравнению с никогда не курящими или бывшими курильщиками [40]. Результаты исследования Janeska-Widła A. с соавт. показали, что наличие активной инфекции ВПЧ улучшило выживаемость как у пациентов с раком ротоглотки, так и у пациентов с неорофарингеальным раком [36]. И это первый случай, когда было сообщено о 100% 5-летней выживаемости пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи, инфицированных типом ВПЧ, отличным от ВПЧ 16 типа. В этом исследовании выявили высокую распространенность активной инфекции ВПЧ у пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи в Южно-Центральной Польше, особенно в опухолях ротоглотки. ВПЧ-16 был наиболее часто обнаруживаемым, за ним следовали ВПЧ 35 и 18 типов [36]. Другой важной темой является ассоциация между статусом ВПЧ и клиническими и эпидемиологическими характеристиками пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи. Обзор литературы показывает, что ВПЧ-положительный статус может ассоциироваться с мужским полом, высоким социально-экономическим статусом [41], более молодым возрастом пациентов, высшим образованием, курением марихуаны [37], низким уровнем употребления табака и алкоголя [42]. Бремя ВПЧ-положительного рака ротоглотки по сравнению с другими видами рака полости рта непропорционально велико среди мужчин [43].

Большинство ВПЧ-положительных форм рака головы и шеи связано с ВПЧ 16 и 18 типов [44]. Эти два типа также присутствуют в большинстве злокачественных новообразований аногенитальных органов и шейки матки [45], что можно частично объяснить изменениями в сексуальном поведении в последние десятилетия. Фактически двадцать первый век стал свидетелем снижения возраста начала половой жизни, увеличения числа партнеров, практикующих оральный секс [46], а также свободным доступом к сайтам онлайн-знакомств [47]. Поскольку ВПЧ легко передается через кожу и слизистые оболочки, оральный секс рассматривается как потенциальный путь его передачи из аногенитальной области в полость рта [44].

Состояние полости рта

Как показал метаанализ, риск развития рака головы и шеи в 2,6 раза выше у людей с заболеваниями пародонта [48]. Риск возникновения рака головы и шеи как минимум на 60% выше у людей, которые теряют более 6 зубов, то есть риск увеличивается с увеличением количества потерянных зубов [49]. Риск рака полости рта на 42% выше у людей, которые носят зубные протезы, по сравнению с теми, кто их не носит, и в 4 раза выше у людей с неподходящими протезами [50].

Связь между состоянием полости рта и риском ВПЧ-положительного плоскоклеточного рака головы и шеи на сегодняшний день мало изучен. Tezal M. с соавт. обнаружили (ОШ: 2,61; 95% ДИ: 1,58–4,30) повышение риска ВПЧ-положительного статуса по сравнению с ВПЧ-отрицательным [51].

Тонзиллэктомия

Предполагается, что рост заболеваемости ВПЧ-ассоциированным плоскоклеточным раком головы и шеи частично объясняется снижением частоты тонзиллэктомий за последние 50 лет [52]. Количество тонзиллэктомий, выполненных детям младше 15 лет, снизилось с 970 тыс. (1965 г.) до 289 тыс. (2010 г.) [53]. Это одна из причин увеличения доли ВПЧ-положительных ЗНО головы и шеи, помимо снижения числа курящих. Ожидается, что дальнейшее увеличение случаев рака миндалин с положительным результатом ВПЧ будет продолжать расти в течение последующих нескольких десятилетий, поскольку все больше людей в возрасте от 40 до 50 лет остаются с интактными миндалинами. Общенациональное исследование, проведенное в Швеции (1970–2009 гг.), показало, что тонзиллэктомия (N = 225 718) была связана со снижением риска развития рака миндалин (стандартизированный коэффициент заболеваемости (SIR) через пять лет после тонзиллэктомии составил 0,17; 95% ДИ = 0,02–0,62), но не связана с другими локализациями рака ЗНО головы и шеи (SIR через пять лет после тонзиллэктомии = 0,92; 95% ДИ = 0,64–1,27) . [54].

Исследование Altenhofen V. показало, что среди пациентов с ВПЧ-положительным статусом рак миндалин отмечается чаще (93%), чем другая локализация рака головы и шеи (45%, $p < 0,001$). Результаты логистической регрессии показали, что женский пол (ОШ = 4,2, $p = 0,0675$), курение (ОШ = 2,6, $P = 0,0367$) и интактные миндалины (ОШ = 15,2, $p < 0,0001$) связаны с риском развития рака миндалин [55]. Таким образом, полное удаление миндалин (полная, а не частичная тонзиллэктомия) приведет к снижению заболеваемости раком миндалин, связанным с ВПЧ. Однако кажется сомнительным, что тотальная тонзиллэктомия повлияет на частоту развития плоскоклеточного рака головы и шеи, несвязанного с ВПЧ, и уменьшает общую частоту возникновения рака головы и шеи. По этой причине тонзиллэктомия как политика

общественного здравоохранения для снижения ВПЧ-ассоциированного рака головы и шеи является ошибочной [55]. Кроме того, глоточные миндалины выполняют важные физиологические функции.

Профилактика

ВПЧ-ассоциированного рака головы и шеи

Одним из ведущих способов борьбы со злокачественными новообразованиями, ассоциированными с ВПЧ, является профилактика. Наиболее эффективный метод профилактики – вакцинация против ВПЧ.

ВОЗ осознает серьезность проблемы заболеваний, вызываемых ВПЧ, для международного общественного здравоохранения и рекомендует включить ВПЧ-вакцины в национальные программы иммунизации. По данным ВОЗ (WHO/IVB Database), на июнь 2020 г. вакцинация против ВПЧ включена в национальную программу иммунизации 107 стран мира, из них 42 страны внедрили в программы гендерно-нейтральный подход, в 4 странах включена частично (например, в России ВПЧ-вакцинация входит в ряд Региональных календарей профилактических прививок субъектов федерации) [56].

В настоящее время существует две ВПЧ-вакцины, зарегистрированные во многих странах мира. В 2006 г. в США зарегистрировали первую профилактическую вакцину против ВПЧ – квадριвалентную вакцину Гардасил против ВПЧ 6, 11, 16 и 18 типов (MerckSharp&Dohme, США). Бивалентная вакцина Церварикс против ВПЧ 16 и 18 типов (GlaxoSmithKline, Великобритания) лицензирована в июне 2007 г. в Австралии, в сентябре того же года – в Европе, с 2009 г. применяется в США. В России применяются обе вакцины: Гардасил – с ноября 2006 г., Церварикс – с 2008 г. [57,58].

В настоящее время 78,2% случаев ВПЧ-ассоциированных ЗНО диагностируется у мужчин [59]. В рандомизированном испытании четырехвалентная вакцина показала 90,4% эффективность при профилактике поражений наружных половых органов у мужчин. Для персистирующей инфекции (≥ 6 месяцев) наблюдаемая эффективность составила 78,7% для ВПЧ 16 типа и 96% для ВПЧ 18 типа [60]. Среди мужчин, практикующих секс с мужчинами, эффективность вакцины составляет 77,5–100% [59].

Эффективность Гардасила при вакцинации женщин в возрасте до 45 лет составляет 91,8% среди женщин в возрасте 24–34 лет и 88,6% – 35–45 лет, не инфицированных ВПЧ [61].

В исследованиях установлена безопасность вакцинации против ВПЧ среди детского населения и показано, что титры антител у мальчиков и девочек в возрасте 10–15 лет в 1,7–2,7 раза выше по сравнению с взрослыми. Кроме того, в детской популяции защитный уровень антител сохраняется до 8 лет [62].

Учитывая рекомендуемый возраст вакцинации (13–14 лет) и возраст активного выявления рака (60–70 лет), снижения заболеваемости ВПЧ-ассоциированным раком головы и шеи не произойдет в течение еще нескольких десятилетий. Таким образом, скрининг и раннее выявление считаются потенциальной стратегией вторичной профилактики ВПЧ-ассоциированного рака головы и шеи.

Простого присутствия ДНК ВПЧ в опухолях головы и шеи недостаточно для доказательства вирусной причинности, поскольку она может просто отражать временную инфекцию, не связанную с канцерогенным процессом. Поэтому крайне важно использовать в дополнение к обнаружению ДНК ВПЧ и другие маркеры опухоли, связанные с ВПЧ-индуцированным канцерогенезом (экспрессию специфических белков p16, pRb, p53 и Циклин D1 с помощью иммуногистохимии) и таким образом оценить биологическую и онкогенную активность ВПЧ, выявленных в опухолях головы и шеи [63].

Текущие исследования по скринингу рака ротоглотки сосредоточены на рассмотрении фундаментальных принципов скрининга и включают следующие вопросы:

- Кого проверять? (определение группы высокого риска);
- Что выявлять? (выявление предрака, вызванного ВПЧ, или рака на ранней стадии);
- Как проводить скрининг (биомаркеры и определение методов скрининга);
- Что делать при обнаружении положительного результата скрининга? (лечение лиц без обнаруживаемого предракового заболевания или рака на ранней стадии).

Ответы на эти вопросы позволят проводить исследования, которые могут способствовать дальнейшему развитию вторичной профилактики ВПЧ-ассоциированного рака головы и шеи.

Заключение

Рак головы и шеи – одна из самых распространенных локализаций рака, на которую приходится 5–10% всех онкологических заболеваний во всем мире. В последнее время отмечается рост заболеваемости всеми ЗНО головы и шеи.

Основные факторы риска развития рака головы и шеи включают курение табака и употребление алкоголя, воздействие ультрафиолетового излучения, различные инфекции, в частности вызываемые вирусом папилломы человека, а также воздействие окружающей среды. Перечисленные факторы риска развития плоскоклеточного рака головы и шеи являются достоверными. Тем не менее, в настоящее время именно рост распространенности вирусных инфекций считается основной причиной увеличения заболеваемости плоскоклеточным раком области головы и шеи, причем данная патология чаще наблюдается среди молодых пациентов, а также не курящих и не злоупотребляющих алкоголем. Другой по значимости инфекцией,

вызывающей развитие рака носоглотки, является инфекция, вызываемая вирусом Эпштейна–Барр.

Обзор литературы позволил установить характеристику типичного больного с ВПЧ-ассоциированным плоскоклеточным раком головы и шеи – это некурящий мужчина средних лет с высоким социально-экономическим статусом, имеющий орально-генитальные половые контакты с несколькими половыми партнерами, с плохим стоматологическим статусом и интактными миндалинами.

Во многих странах мира отсутствует единая система эпидемиологического надзора за ВПЧ-инфекцией, что приводит к информационной неопределенности при принятии управленческих решений и их реализации в вопросах, касающихся ВПЧ-инфекции и ВПЧ-ассоциированных заболеваний.

Доступные эффективные способы профилактики ВПЧ-инфекции (вакцинация и скрининг) на сегодняшний день в полной мере не внедрены в систему оказания медицинской помощи в России [64].

Профилактические мероприятия в отношении ВПЧ-инфекции играют важную роль в снижении заболеваемости ассоциированными ЗНО головы и шеи [65]. Вакцинация против ВПЧ является единственным эффективным способом

предотвращения развития ВПЧ-ассоциированных злокачественных новообразований головы и шеи. На сегодняшний день в мире зарегистрированы вакцины против типов ВПЧ высокого онкогенного риска – 16, 18 и низкого онкогенного риска – 6 и 11. Недостатками уже существующих вакцин против ВПЧ являются типоспецифичность и отсутствие профилактического действия против других типов вируса высокой онкогенности. Более того, данные вакцины являются профилактическими и не обладают лечебным действием против уже установленной ВПЧ-инфекции. Следует подчеркнуть важность вакцинации против ВПЧ лиц обоих полов (не только женщин) для профилактики распространения ВПЧ.

Меры по предотвращению реализации механизма передачи направлены на изменение сексуального поведения (раннего начала половой жизни, количества сексуальных партнеров, практикующих оральный секс), главным образом, путём санитарно-просветительской работы среди населения.

В настоящее время перед системой здравоохранения стоит задача внедрить первичную профилактику ВПЧ-инфекции в практику, сделав вакцинацию доступной для широких слоев населения.

Литература/References

1. Ferlay, J., Soerjomataram, I., Dikshit, R., et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International Journal of Cancer*. 2014;136(5):E359–E386. doi:10.1002/ijc.29210.
2. Lydiatt, W. M., Patel, S. G., O'Sullivan, B., et al. Head and neck cancers-major changes in the American Joint Committee on cancer eighth edition cancer staging manual. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2017;67(2):122–137. doi:10.3322/caac.21389.
3. Chow, Laura K.M. Head and neck cancer. Edited by Dan L. Longo. *New England Journal of Medicine* 382, no. 1 (January 2, 2020):60–72. doi.org/10.1056/NEJMra1715715.
4. World Cancer Research Fund. American Institute for Cancer Research. Continuous Update Project Findings & Reports.
5. Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185. countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2018;68(6):394–424. doi:10.3322/caac.21492.
6. International Agency for Research on Cancer. List of Classifications by cancer sites with sufficient or limited evidence in humans, Volumes 1 to 122.
7. Brown, K. F., Rumgay, H., Dunlop, et al. The fraction of cancer attributable to modifiable risk factors in England, Wales, Scotland, Northern Ireland, and the United Kingdom in 2015. *British Journal of Cancer*. 2018;118(8):1130–1141. doi:10.1038/s41416-018-0029-6.
8. Wyss, A., Hashibe, M., Chuang, S.-C., et al. Cigarette, Cigar, and Pipe Smoking and the Risk of Head and Neck Cancers: Pooled Analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *American Journal of Epidemiology*, 2013;178(5):679–690. doi:10.1093/aje/kwt029.
9. Muscat, J. E., Liu, H.-P., Livilsberger, C., et al. The nicotine dependence phenotype, time to first cigarette, and larynx cancer risk. *Cancer Causes & Control*, 2012;23(3):497–503. doi:10.1007/s10552-012-9909-x.
10. Gandini, S., Botteri, E., Iodice, S., et al. Tobacco smoking and cancer: A meta-analysis. *International Journal of Cancer*, 2007;122(1):155–164. doi:10.1002/ijc.23033.
11. Long, M., Fu, Z., Li, P., et al. Cigarette smoking and the risk of nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis of epidemiological studies. *BMJ Open*. 2017;7(10):e016582. doi:10.1136/bmjopen-2017-016582.
12. Maasland, D. H., van den Brandt, P. A., Kremer, B., et al. Alcohol consumption, cigarette smoking and the risk of subtypes of head-neck cancer: results from the Netherlands Cohort Study. *BMC Cancer*, 2014;14(1). doi:10.1186/1471-2407-14-187.
13. Asthana, S., Labani, S., Kailash, U., et al. Association of Smokeless Tobacco Use and Oral Cancer: A Systematic Global Review and Meta-Analysis. *Nicotine & Tobacco Research*, 2018;21(9):1162–1171. doi:10.1093/ntr/nty074.
14. World Health Organization. Global status report on alcohol and health. Geneva 2018.
15. Testino G. The burden of cancer attributable to alcohol consumption. *Maedica (Bucur)*. 2011;6(4):313–20. PMID: 22879847; PMCID: PMC3391950.
16. Mons, U., Gredner, T., Behrens, G., et al. Cancers due to smoking and high alcohol consumption. *Deutsches Arzteblatt Online*. 2018. doi:10.3238/arztebl.2018.0571.
17. Lee, Y. A., Li, S., Chen, Y., et al. Tobacco smoking, alcohol drinking, betel quid chewing, and the risk of head and neck cancer in an East Asian population. *Head & Neck*. 2018. doi:10.1002/hed.25383.
18. Plummer, M., de Martel, C., Vignat, J., et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. *The Lancet Global Health*, 2016;4(9):e609–e616. doi:10.1016/s2214-109x(16)30143-7.
19. Tsao, S. W., Tsang, C. M., Lo, K. W. Epstein–Barr virus infection and nasopharyngeal carcinoma. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. 2017;372(1732):20160270. doi:10.1098/rstb.2016.0270.
20. Young, L. S., Yap, L. F., Murray, P. G. Epstein–Barr virus: more than 50 years old and still providing surprises. *Nature Reviews Cancer*, 2016;16(12):789–802. doi:10.1038/nrc.2016.92.
21. Rautava, J., & Syrjänen, S. Biology of Human Papillomavirus Infections in Head and Neck Carcinogenesis. *Head and Neck Pathology*. 2012;6(S1):3–15. doi:10.1007/s12105-012-0367-2.
22. Anantharaman, D., Abedi-Ardekani, B., Beachler, D. C., et al. Geographic heterogeneity in the prevalence of human papillomavirus in head and neck cancer. *International Journal of Cancer*. 2017;140(9):1968–1975. doi:10.1002/ijc.30608.
23. Roman, A., Munger, K. The papillomavirus E7 proteins. *Virology*. 2013;445(1–2):138–168. doi:10.1016/j.virol.2013.04.013.
24. Albano, P. M., Holzinger, D., Salvador, C., et al. Low prevalence of human papillomavirus in head and neck squamous cell carcinoma in the northwest region of the Philippines. *PLOS ONE*. 2017;12(2):e0172240. doi:10.1371/journal.pone.0172240.
25. Onerci Celebi, O., Sener, E., Hosal, S., et al. Human papillomavirus infection in patients with laryngeal carcinoma. *BMC Cancer*. 2018;18(1). doi:10.1186/s12885-018-4890-8.
26. Castellsagué X, Alemany L, Quer M, et al. HPV Involvement in Head and Neck Cancers: Comprehensive Assessment of Biomarkers in 3680 Patients. *J Natl Cancer Inst*. 2016; 108(6):djv403. doi: 10.1093/jnci/djv403. PMID: 26823521.
27. Wittekindt, C., Wagner, S., Sharma, S., et al. HPV – Das andere Kopf-Hals-Karzinom. *Laryngo-Rhino-Otologie*, 2018;97(S 01):S48–S113. doi:10.1055/s-0043-121596.
28. Stenmark, M. H., Shumway, D., Guo, C., et al. Influence of human papillomavirus on the clinical presentation of oropharyngeal carcinoma in the United States. *The Laryngoscope*, 2017;127(10), 2270–2278. doi:10.1002/lary.26566.
29. D'Souza, G., Zhang, H. H., D'Souza, et al. Moderate predictive value of demographic and behavioral characteristics for a diagnosis of HPV16-positive and HPV16-negative head and neck cancer. *Oral Oncology*. 2010;46(2):100–104. doi:10.1016/j.oraloncology.2009.11.004.

30. Gillison, M. L., Broutian, T., Pickard, R. K. L., et al. Prevalence of Oral HPV Infection in the United States, 2009–2010. *JAMA*. 2012;307(7):693. doi:10.1001/jama.2012.101
31. Fakhry, C., Westra, W. H., Wang, S. J., et al. The prognostic role of sex, race, and human papillomavirus in oropharyngeal and nonoropharyngeal head and neck squamous cell cancer. *Cancer*. 2017;123(9):1566–1575. doi:10.1002/cncr.30353.
32. Meng, H., Miao, S., Chen, K., et al. Association of p16 as Prognostic Factors for Oropharyngeal Cancer: Evaluation of p16 in 1470 Patients for a 16 Year Study in Northeast China. *BioMed Research International*, 2018;1–8. doi:10.1155/2018/9594568.
33. Wookey VB, Appiah AK, Kallam A, et al. HPV status and survival in non-oropharyngeal squamous cell carcinoma of the head and neck. *Anticancer Res*. 2019;39(4):1907–1914. doi:10.21873/anticancer.13299.
34. Duray, A., Descamps, G., Decaestecker, C., et al. Human papillomavirus DNA strongly correlates with a poorer prognosis in oral cavity carcinoma. *The Laryngoscope*, 2012;122(7):558–565. doi:10.1002/lary.23298.
35. Salazar, C. R., Anayannis, N., Chi, R. V., et al. Combined P16 and human papillomavirus testing predicts head and neck cancer survival. *International Journal of Cancer*, 2014;135(10):2404–2412. doi:10.1002/ijc.28876.
36. Janecka-Widla, A., Mucha-Malecka, A., Majchrzyk, K., et al. Active HPV infection and its influence on survival in head and neck squamous-cell cancer. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. 2020;146(7):1677–1692. doi:10.1007/s00432-020-03218-6.
37. Fakhry, C., Westra, W. H., Li, S., et al. Improved Survival of Patients with Human Papillomavirus-Positive Head and Neck Squamous Cell Carcinoma in a Prospective Clinical Trial. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*. 2008;100(4):261–269. doi:10.1093/jnci/djn011.
38. Biesaga, B., Mucha-Malecka, A., Janecka-Widla, A., et al. Differences in the prognosis of HPV16-positive patients with squamous cell carcinoma of head and neck according to viral load and expression of P16. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. 2017;144(1):63–73. doi:10.1007/s00432-017-2531-2.
39. Yoo, S. H., Ock, C.-Y., Keam, B., et al. Poor prognostic factors in human papillomavirus-positive head and neck cancer: who might not be candidates for de-escalation treatment? *The Korean Journal of Internal Medicine*. 2019;34(6):1313–1323. doi:10.3904/kjim.2017.397.
40. Tinhofer, I., Jöhrens, K., Keilholz, U., et al. Contribution of human papilloma virus to the incidence of squamous cell carcinoma of the head and neck in a European population with high smoking prevalence. *European Journal of Cancer*. 2015;51(4):514–521. doi:10.1016/j.ejca.2014.12.018.
41. Tsai, S. C.-S., Huang, J.-Y., Lin, C., et al. The association between human papillomavirus infection and head and neck cancer. *Medicine*. 2019;98(7): e14436. doi:10.1097/MD.00000000000014436.
42. Morshed, K. Association between human papillomavirus infection and laryngeal squamous cell carcinoma. *Journal of Medical Virology*. 2010;82(6):1017–1023. doi:10.1002/jmv.21749.
43. Mourad, M., Jemore, T., Jategaonkar, A. A., et al. Epidemiological Trends of Head and Neck Cancer in the United States: A SEER Population Study. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2017;75(12):2562–2572. doi:10.1016/j.joms.2017.05.008.
44. Sonawane K, Suk R, Chiao EY, et al. Oral human papillomavirus infection: differences in prevalence between sexes and concordance with genital human papillomavirus infection, NHANES 2011 to 2014. *Ann Intern Med*. 2017;167:714–724. doi: 10.7326/M17-1363.
45. Lafaurie GJ, Perdomo SJ, Buenahora MR, et al. Human papilloma virus: an etiological and prognostic factor for oral cancer? *J Investigativ Clin Dent*. 2018;9:e12313. doi: 10.1111/jicd.12313.
46. Pedlow CT, Carey MP. Developmentally-appropriate sexual risk reduction interventions for adolescents: rationale, review of interventions, and recommendations for research and practice. *Ann Behav Med*. 2004;27:172–184. doi: 10.1207/s15324796abm2703_5.
47. Döring N, Daneback K, Shaughnessy K, et al. Online sexual activity experiences among college students: a four-country comparison. *Arch Sex Behav*. 2017;46:1641–1652. doi: 10.1007/s10508-015-0656-4.
48. Zeng, X.-T., Deng, A.-P., Li, C., et al. Periodontal Disease and Risk of Head and Neck Cancer: A Meta-Analysis of Observational Studies. *PLoS ONE*, 2013;8(10):e79017. doi:10.1371/journal.pone.0079017.
49. Zeng, X.-T., Luo, W., Huang, W., et al. Tooth Loss and Head and Neck Cancer: A Meta-Analysis of Observational Studies. *PLoS ONE*. 2013;8(11):e79074. doi:10.1371/journal.pone.0079074.
50. Manoharan, S., Nagaraja, V., Eslick, G. D. Ill-fitting dentures and oral cancer: A meta-analysis. *Oral Oncology*, 2014;50(11):1058–1061. doi:10.1016/j.oraloncology.2014.08.002.
51. Tezal, M., Scannapieco, F. A., Wactawski-Wende, J., et al. Local Inflammation and Human Papillomavirus Status of Head and Neck Cancers. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*. 2012;138(7):669. doi:10.1001/archoto.2012.873.
52. Boss, E. F., Marsteller, J. A., Simon, A. E. Outpatient Tonsillectomy in Children: Demographic and Geographic Variation in the United States, 2006. *The Journal of Pediatrics*. 2012;160(5):814–819. doi:10.1016/j.jpeds.2011.11.041.
53. Surgical operations in short-stay hospitals for discharged patients: United States – 1965. *Vital Health Stat*. 1971;13(April):1–8.
54. Chaturvedi, A. K., Song, H., Rosenberg, P. S., et al. Tonsillectomy and Incidence of Oropharyngeal Cancers. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 2016;25(6):944–950. doi:10.1158/1055-9965.epi-15-0907.
55. Altenhofen, B., DeWees, T. A., Ahn, J. W., et al. Childhood tonsillectomy alters the primary distribution of HPV-related oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Laryngoscope Investigative Otolaryngology*. 2020;5(2):210–216. doi:10.1002/liv.2342.
56. WHO/IVB Database, as at June 2020 Map production: Countries with HPV vaccine in the national immunization programme. Доступно на: Available at: https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/VaccineIntroStatus.pptx. Accessed: November 2020.
57. Lowy, D. R. Prophylactic human papillomavirus vaccines. *Journal of Clinical Investigation*, 2006;116(5):1167–1173. doi:10.1172/jci28607.
58. Gardasil 9. Food and Drug Administration. Доступно на: Available at: <https://www.fda.gov/downloads/CDER/CDER/Products/ApprovedProducts/UCM42457.pdf>. Accessed: November 2020.
59. Giuliano, A. R., Palefsky, J. M., Goldstone, S., et al. Efficacy of Quadrivalent HPV Vaccine against HPV Infection and Disease in Males. *New England Journal of Medicine*, 2011;364(5):401–411. doi:10.1056/nejmoa0909537.
60. Palefsky, J. M., Giuliano, A. R., Goldstone, S., et al. HPV Vaccine against Anal HPV Infection and Anal Intraepithelial Neoplasia. *New England Journal of Medicine*, 2011;365(17):1576–1585. doi:10.1056/nejmoa1010971.
61. Muñoz, N., Manalastas, R., Pitisuttithum, P., et al. (2009). Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24–45 years: a randomised, double-blind trial. *The Lancet*, 2009;373(9679): 1949–1957. doi:10.1016/s0140-6736(09)60691-7.
62. Ferris, D., Samakoses, R., Block, S. L., et al. Long-term Study of a Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine. *PEDIATRICS*, 2014;134(3):e657–e665. doi:10.1542/peds.2013-4144.
63. Castellsagué X, Alemany L, Quer M, et al. HPV Involvement in Head and Neck Cancers: Comprehensive Assessment of Biomarkers in 3680 Patients. *J Natl Cancer Inst*. 2016;108(6):djv403. doi: 10.1093/jnci/djv403. PMID: 26823521.
64. Дьяков, И.А. Фармакоэкономическая эффективность квадριвалентной вакцины. // Медицинский совет. – 2016. – № 19. – С. 103– 108. /D'jakov, I.A. Farmakoeconomicheskaja jeffektivnost' kvadριvalentnoj vakciny. *Medicinskij sovet*. – 2016. – № 19. – С. 103– 108 (in Russ).
65. Хрянин А. А. Решетников О., Коломиец Л. А. Новые возможности профилактики папилломавирусной инфекции. // Вестник дерматологии и венерологии. – 2009. – №5. – С.49–55. /Hrjanin A.A. Reshetnikov O.V., Kolomic L.A. Novye vozmozhnosti profilaktiki papillomavirusnoj infekcii. *Vestnik dermatologii i venerologii*. – 2009. – №5. – С.49–55 (in Russ).

Об авторе

- **Екатерина Николаевна Белякова** – аспирант Сеченовского Университета, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр.2. +7 (977) 642-65-14, belyakova.caterina@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0210-1668>.

Поступила: 02.12.2020. Принята к печати: 12.02.21.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Author

- **Ekatereina N. Belyakova** – postgraduate of the Ministry of Sechenov University, 8, Trubetskaya St., bldg. 2, Moscow, 119991, Russian Federation. +7 (977) 642-65-14, belyakova.caterina@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0210-1668>.

Received: 02.12.2020. Accepted: 12.02.21.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-1-100-113>

Особенности формирования естественного и поствакцинального противодифтерийного антитоксического иммунитета

Е. А. Шмелёва*, Т. Н. Попова, А. В. Сафронова

ФБУН «Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г. Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Москва

Резюме

Актуальность. На фоне эпидемиологического благополучия по дифтерийной инфекции актуальной проблемой является формирование оптимальной структуры популяционного поствакцинального антитоксического иммунитета. **Цель.** Обзор посвящен антитоксическому противодифтерийному иммунитету и возможности формирования оптимальной структуры поствакцинального антитоксического популяционного иммунитета с помощью малых бустерных доз анатоксина. **Результаты.** В данном обзоре выделены сведения о популяционном противодифтерийном иммунитете. Обозначены пути создания эффективной поствакцинальной противодифтерийной популяционной защиты. Показан способ математического расчета показателей поствакцинального популяционного антитоксического иммунитета. Особое внимание уделено формированию антитоксического популяционного иммунитета естественным путем в допрививочный период. Предлагается обратить внимание на иммуносупрессивные свойства анатоксина на бустерный и иммунный ответ на его малые ревакцинирующие дозы. Показано закономерное снижение показателей концентрации поствакцинальных антитоксических IgG в крови людей. Предлагается математический анализ определения структуры поствакцинального популяционного иммунитета во всех возрастных группах населения. **Выводы.** Использование малых бустерных персонализированных доз анатоксина при вакцинации подростков и взрослых будет способствовать созданию оптимальной популяционной противодифтерийной защиты этих возрастных групп населения.

Ключевые слова: дифтерия, анатоксин, антитоксический популяционный иммунитет, бустерная ревакцинация
Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Шмелёва Е. А., Попова Т. Н., Сафронова А. В. Особенности формирования естественного и поствакцинального противодифтерийного антитоксического иммунитета. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2021;20(1): 100–113. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-1-100-113>.

Formation Features of the Natural and Post-Vaccination Anti-Diphtheria Antitoxic Immunity

EA Shmeleva**, TN Popova, AV Saphronova

Gabrichevsky Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology

Abstract

Relevance. Against the background of epidemiological well-being for diphtheria infection, the formation of the optimal structure of the population post-vaccination antitoxic immunity remains an urgent problem. **Aims.** The review is devoted to anti-toxic anti-diphtheria immunity and the possibility to form the optimal structure of post-vaccination anti-toxic population immunity using the small booster doses of anatoxin. **Results.** Special attention is paid to the formation of antitoxic population immunity in a natural way during the pre-vaccination period. It is proposed to pay attention to the immunosuppressive characteristics of anatoxin and the immune response to booster its small doses. Natural decrease in the concentration indicators of post-vaccination antitoxic IgG in the blood of adults has been demonstrated. A mathematical analysis of determining the structure of post-vaccination population immunity in all age groups of the population is proposed. **Conclusions.** The small booster personalized doses of anatoxin in adolescents and adults will contribute to the creation of optimal population anti-diphtheria protection of these age groups of the population.

Keywords: diphtheria, anatoxin, antitoxic population immunity, booster vaccination
No conflict of interest to declare.

For citation: Shmeleva EA, Popova TN, Saphronova AV. Formation features of the natural and post-vaccination anti-diphtheria antitoxic immunity. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2020;20(1): 100–113 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-20-1100-113>.

Иммунитет против дифтерии опосредован антитоксическими антителами – в основном иммуноглобулинами типа G (IgG). Считается, что наличие определенного их уровня в крови человека обеспечивает полную защиту от заболевания дифтерией. Антитоксические антитела образуются в организме во время заболевания дифтерией, при носительстве токсигенных

* Для переписки: Шмелёва Елена Александровна – д. б. н., профессор, главный научный сотрудник ФБУН «Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г. Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Москва. +7 (985) 226-9360, elena.a.shmeleva@mail.ru. ©Шмелёва Е. А. и др.

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

C. diphtheriae (Cd tox+) и после вакцинации дифтерийным анатоксином.

Образующиеся естественным путем и после вакцинации антитела идентичны. Защитному уровню антитоксических антител в крови (по тесту нейтрализации) соответствует показатель 0,01 МЕ/мл, поскольку при таком уровне содержания антител формируется «базовая клиническая» защита от заболевания и подтверждается отрицательной реакцией Шика. В то же время ВОЗ рассматривает широкий диапазон уровня антител от 0,01 МЕ/мл до 0,1 МЕ/мл как способный обеспечить защиту от дифтерии. Объяснимо это тем, что уровень антитоксической защиты от дифтерии у разных людей различный и на него влияют такие факторы, как «заражающая доза», ЛОР-патология, иммунный статус, социально-экологическая обстановка.

Перевод в 1923 г. дифтерийного токсина в нетоксичный анатоксин обеспечил безопасное средство для вакцинации детского населения и до сих пор остается единственным антигеном-иммуногеном, входящим в состав комплексных и моно вакцинных препаратов: АКДС, АДС-М и АД-М, используемых для иммунизации против дифтерии. Вакцинация анатоксином эффективна, так как предотвращает смертельный исход заболевания, но при этом среди привитых возможны легкие формы инфекции (локализованная форма дифтерии) и бессимптомное носительство Cd tox+. В настоящее время благодаря высокому уровню охвата населения профилактическими прививками анатоксином и своевременному их проведению в России и во всем мире наблюдается благополучная обстановка по дифтерии. У населения регистрируется высокий уровень специфических антитоксических антител.

Конец XX и начало XXI века ознаменовались новыми открытиями в области биохимии, молекулярной генетики, микробиологии, иммунологии. Современная научная информация позволяет по-новому осознать старые истины как о механизмах патогенеза инфекционных заболеваний, так и о создании более эффективных путей выздоровления, а также о возможностях оптимизации проводимой популяционной иммунологической защиты населения. **Цель настоящего сообщения** – анализ имевшихся и новых сведений о противодифтерийном антитоксическом иммунитете.

Дифтерия и токсин

Дифтерия занимает «почетное» место в истории инфекционных заболеваний, являясь классическим примером токсикоинфекции [1–3]. Патогенетическую сущность дифтерии определяет дифтерийный токсин (от греч. toxion – яд), который даже в малых дозах вызывает структурные и функциональные повреждения эукариотических клеток. Деструкция эпителия, распространяющаяся на сосуды субэпителиальной ткани, ведет к массивной эксудации плазмы и выходу форменных элементов крови [3]. Поражение глотки – наиболее часто

проявляющаяся форма заболевания: «некротический фарингит с тяжелой интоксикацией». Дифтерия кожи распространена в «развивающихся» (термин экспертов ВОЗ) странах с жарким климатом Юго-Восточной Азии, Африки, Южной Америки [4,5]. Дифтерийный токсин оказывает не только местное воздействие, но и вызывает системные патологические процессы, далеко выходящие за зону его первичной интоксикации [1–3,6]. Продуцентами дифтерийного токсина являются токсигенные *C. diphtheriae* tox+ (Cd tox+). Способность к синтезу экзотоксина Cd tox+ детерминирована tox+ геном, умеренного коринефага [6,7]. В этой связи уместно привести слова известного генетика У. Хейтса: «Остается только гадать, сколько раз мы несправедливо взваливали на бактерии грехи их вирусов» (Хейтс У. Генетика бактерий и бактериофагов М., Мир, 1965). Феномен синтеза и выброса токсина Cd tox+ во внешнюю среду играет существенную роль в адгезии Cd tox+ на слизистых оболочках с последующей колонизацией. Этому способствуют воспалительные процессы в ротоглотке. Для закрепления и последующего размножения Cd tox+ в зоне биотопа необходимо их первоначальное проникновение через микротравму или преодоление нарушенного местного иммунологического барьера [3]. Далее при благоприятных для Cd tox+ условиях происходит их размножение, синтез и выброс токсина, который реализуется болезнью (при низком уровне нейтрализующих антитоксических антител) или процессом носительства (при оптимальном или высоком уровне антитоксических антител) [2,8].

Необходимо подчеркнуть, что факт адгезии, размножения Cd tox+ и выброс токсина выходят за рамки чисто физиологического явления, которым, например, является воспаление. Токсин, некротизируя эпителиальную ткань, опосредуя закрепление Cd tox+ на соединительном матриксе, способствует проникновению бактерий в фагоцитирующие клетки (эпителиоциты и эндотелиоциты) [3]. При этом взаимодействие фагоцитирующих клеток с Cd tox+ также блокируется токсином. Таким образом, развитие дифтерии – экологически зависимый процесс, определяемый мономолекулярным высокотоксичным белковым антигеном [6,9]. И если воспаление – (в том числе верхних дыхательных путей) – биологическое явление, сущность которого заключается в восстановлении местного иммунитета, репарации тканей и возврате нормального функционирования микробного ценоза в биотопе, то беспрепятственное размножение Cd tox+ является экологически зависимым патологическим явлением, нарушающим эволюционно закрепленные процессы системы местного иммунитета и микробного симбиоза в биотопе [10].

Таким образом, экспрессия токсина зависит от адаптивного потенциала приживания и размножения Cd tox+, который регулируется экологическим состоянием ротоглотки (наличие или отсутствие воспалительных процессов). Отсутствие

ЛОР-патологии, т.е. воспалительного процесса, обусловленного другими патогенами или условно-патогенными микроорганизмами, является важным фактором защиты, экологическим препятствием для размножения Cd tox⁺ [1,10].

История изучения дифтерийного токсина началась в 1888 г., когда сотрудники Л. Пастера Э. Ру и А. Йерсен отделили токсин от микробной массы Cd tox⁺ и на животных при помощи бесклеточного фильтрата воспроизвели основные симптомы дифтерийной инфекции [1,2]. Таким образом, дифтерийный токсин является экзотоксином, который в фазе активного роста Cd tox⁺ интенсивно выделяется во внешнюю среду.

Дифтерийный токсин представляет собой бинарную молекулу, состоящую из двух фрагментов – А и В и проявляет свою ферментативную активность внутри поражаемых им эукариотических клеток [6,9,11]. Он относится к АДФ-рибозил-трансферазам, то есть к ферментам, переносящим АДФ-рибозу (она отщепляется от НАД) на акцепторные белки-мишени, блокируя их биологическую (ферментативную) активность. Дифтерийный токсин АДФ-рибозилирует фактор элонгации (EF-2), который необходим для построения пептидных цепей на рибосомах эукариотических клеток. Его блокада подавляет синтез белка и вызывает гибель клеток [9,11]. Фрагменты А и В выполняют ферментативную (расщепление НАД, АДФ-рибозилирование) и рецепторную функции. Фрагмент В связывается с рецепторами клеток (гепаринсвязывающим эпидермальным фактором роста), способствуя внутриклеточному транспорту А-компонента. Этому сопутствует расщепление молекулы токсина мембранными протеазами и высвобождение активированного А-фрагмента. Таким образом, дифтерия – это мономолекулярная экологически зависимая токсикоинфекция [3].

Противодифтерийный анитоксический иммунитет

Попытки создания искусственным путем анитоксической иммунной защиты упирались в высокую чувствительность и гибель иммунокомпетентных клеток при встрече с дифтерийным токсином. Проблема была решена французским ученым Г. Рамоном в 1920-х гг. с помощью детоксикации токсина – перевода его в анатоксин [2].

Анатоксин получали путем обработки токсина 0,3% раствором формальдегида, который сшивал остатки лизина и тирозина, образуя метиленовые мостики. Анатоксин не связывается с клеточными рецепторами, не обладает АДФ-рибозил-трансферазной активностью и не расщепляется на А- и В-фрагменты. Этим обеспечивается его полная безопасность.

Как отмечалось, дифтерийный токсин даже в малых дозах вызывает структурные и функциональные повреждения клеток. Для иммунокомпетентных клеток он является «тяжелым и сложным» иммуногеном [3,12]. Антигенная

мимикрия (перевод токсина в анатоксин) блокирует и нейтрализует токсичность, но при этом сохраняется основная реактогенная сложная и чужеродная для организма молекулярно-антигенная структура токсина [3]. Синтетический аналог анатоксина не обладает токсичностью, способен вызывать искусственную специфическую биологическую активность иммунокомпетентных клеток.

Итак, анитоксический поствакцинальный иммунитет – это вариант адаптации организма к функционально структурной химере агрессивного токсина – к атоксичному анатоксину [3,12].

Метод выявления и измерения анитоксических антител у людей основан на свойствах токсина вызывать дермонекротическую реакцию, то есть воспалительный процесс при его введении в кожу человека или животного. Реакция нейтрализации – это «гашение» анитоксическими антителами вводимого токсина (тест Шика) [13]. Аналогичный метод нейтрализации токсина анитоксином сыворотки используется *in vitro* на культуре клеток Vero [14–16]. Этот тест хорошо коррелирует с тестом Шика [13]. Для выявления анитоксических антител в сыворотках крови людей *in vitro* ранее, а в РФ – до сих пор, использовалась реакция пассивной гемагглютинации (РПГА) [17,18]. Этот метод характеризуется чувствительностью, воспроизводимостью, хорошо коррелирует с тестами нейтрализации но при малых концентрациях анитоксина в крови реакция агглютинации не проявляется [5].

В настоящее время во всем мире для выявления анитоксического иммунитета используется иммуноферментный анализ (ИФА). Тест хорошо коррелирует с реакцией нейтрализации токсина анитоксическими антителами в сыворотке на культуре клеток Vero. Главным преимуществом ИФА является возможность выявлять специфические анитоксические противодифтерийные IgG антитела [4,5,19].

Как отмечалось ранее, защитной концентрацией анитоксических антител в крови людей является 0,01 МЕ/мл. Этот показатель был определен с помощью теста нейтрализации (отрицательная проба Шика). Наличие такого уровня анитоксических антител обеспечивает базовую защиту и блокирует клиническое развитие дифтерии. В 1984 г., во время вспышки дифтерии в Швеции, для восьми пациентов, в крови которых содержание анитоксина было ниже 0,01 МЕ/мл, болезнь окончилась летальным исходом или тяжелыми (неврологическими) осложнениями. В этом же очаге люди, в крови которых содержание анитоксина определялось как 0,1 МЕ /мл или выше, стали бессимптомными носителями Cd tox⁺ [20].

В то же время диапазон уровня защиты зависит от таких факторов, как заражающая доза, общее состояние системного и мукозального иммунитета, психоэмоциональная и социально-экономическая ситуации и т.д. Поэтому концентрация

антитоксических IgG от 0,1 до 0,01 МЕ/мл считается оптимально защитной [5].

Необходимо подчеркнуть, что еще до массовой вакцинации было отмечено, что показатели антитоксической защиты у людей с увеличением возраста, при отсутствии периодического контакта с циркулирующими среди населения $Cd\ tox^+$, начинают снижаться [21].

Практика показала, что образование поствакцинальных антитоксических антител в ответ на введение в организм детей анатоксина происходит медленно при многократном (3-кратном) введении с адьювантом, т.е. обязательной сорбцией его на оксиде алюминия. Последний выполняет роль депо, пролонгирующего антигенный контакт анатоксина с иммунокомпетентными клетками [3].

Напряженность поствакцинального антитоксического иммунитета с увеличением времени и возраста привитого также снижается [4,5]. Для поддержания уровня защиты в РФ проводятся 3 прививки: детям в возрасте до одного года, ревакцинация в возрасте 18 месяцев, затем в 7, 14 лет и далее через каждые 10 лет – ревакцинация взрослых [17,22]. Как сообщалось выше, для определения антитоксических антител в сыворотках крови вакцинированных в мировой практике используется ИФА [4,5]. Глобальное проведение профилактических прививок против дифтерийной инфекции с использованием анатоксина

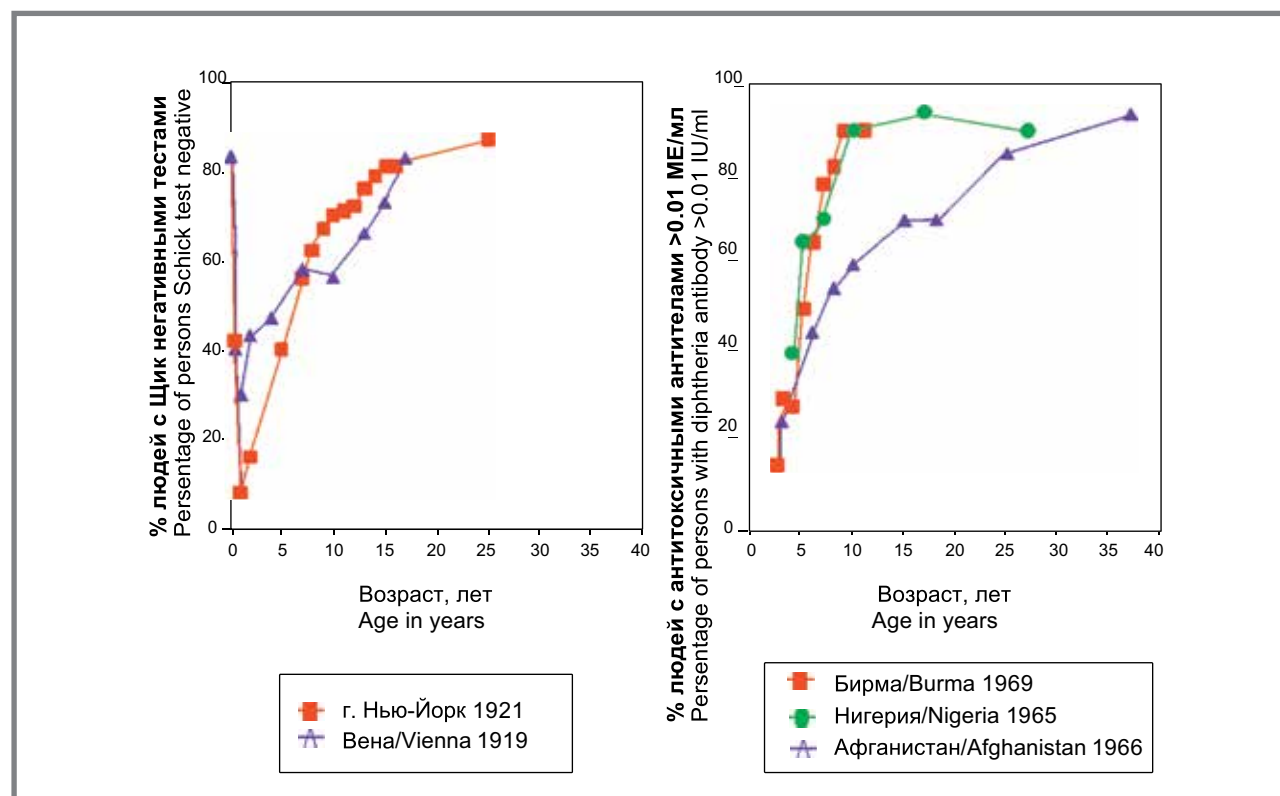
привело к резкому снижению заболеваемости дифтерией [5,17]. Детская болезнь была побеждена [4,5].

Антитоксический иммунитет, образующийся естественным путем

В эпоху до открытия анатоксина и начала массовой вакцинации антитоксический иммунитет приобретался в результате заболевания дифтерией или бессимптомного носительства $Cd\ tox^+$ [5]. Это был естественный и единственный путь приобретения из оригинала антитоксической защиты. У новорожденных детей определяются антитоксические антитела только «пассивно» полученные от матери, уровень которых снижается в интервале от 6 до 12 месяцев [23]. Далее только скрытый или явный контакт с плотно циркулировавшими среди населения $Cd\ tox^+$ способствовал формированию у населения антитоксической защиты и, прежде всего, у детей. Так как процесс формирования популяционного противодифтерийного иммунитета происходил в основном среди детского населения, то вся тяжесть заболеваемости дифтерией приходилась на детское население. Отсюда: «дифтерия – детская инфекция – бич всех матерей» (определение Л. Пастера) [2,5].

Также известно, что формирование и развитие иммунной системы происходит в онтогенезе [3]. Оптимальный синтез антител IgG, в том числе и специфических и антитоксических, начинается с пубертатного возраста. Исследования, проведенные

Рисунок 1. Противодифтерийный иммунитет, формировавшийся естественным путем в период до вакцинации, в индустриальных странах с 1919–1921 гг. и в развивающихся странах с 1965 по 1969 гг. (Zingher, 1923) г. Нью-Йорк, (Stransky & Felix, 1949) Вена, (Kriz и др., 1980) Мьянма, Нигерия и Афганистан
Figure 1. Natural diphtheria immunity in the pre-vaccine era in industrialised countries, 1919 to 1921, and in developing countries, 1965 to 1969. (Zingher, 1923) for New York City; (Stransky & Felix, 1949) for Vienna; (Kriz et al., 1980) for Myanmar, Nigeria and Afghanistan.



в период до массовой вакцинации детей и отражающие формирование антитоксического иммунитета (по показателям реакции Шика) естественным путем, были выполнены в 1919 г. в Австрии и в 1921 г. в США [5]. Аналогичные исследования осуществлялись в более поздние годы (1965, 1966, 1969 гг.) в «развивающихся странах» – Нигерии, Афганистане, Бирме (показатели антитоксина в МЕ/мл, по тесту Шика, рис. 1). Из представленных данных видно, что процент индивидуумов с защитными титрами антитоксина в крови в результате контакта с циркулирующими Cd tox⁺ увеличивался и в возрасте от 15 до 20 лет естественным путем формировалась популяционная противодифтерийная защита населения. Такой путь формирования противодифтерийного иммунитета в допрививочный период был единственным и подтвержден многими исследователями [4,5].

Необходимо отметить, что и в настоящее время (в странах Юго-Восточной Азии, Африки) в образовании антитоксических антител и формирование популяционного иммунитета против дифтерии естественным путем значительный вклад вносит не респираторная форма дифтерии, а вегетация Cd tox⁺ на открытых полостях и главным образом на коже [24].

Таким образом, ретроспективный анализ сведений о формировании антитоксического иммунитета естественным путем в популяции людей в период до массовой иммунизации свидетельствует: 1) у новорожденных детей определяются антитоксические антитела, полученные от матери, которые исчезают в возрасте от 6 до 12 месяцев; 2) период формирования естественным путем защитного уровня антитоксического популяционного иммунитета (оптимальные показатели 0,01 МЕ/мл), охватывающий примерно 80–90% населения, продолжался в основном от 1 года до пубертатного возраста; 3) оптимальный уровень концентрации антитоксина в крови людей, определяемый реакцией Шика, составлял от 0,01 до 0,1 МЕ/мл; 4) защитные показатели антитоксина имели тенденцию к снижению, но периодический контакт населения с плотно циркулирующей тогда популяцией Cd tox⁺ восстанавливал в крови

людей оптимальную концентрацию антитоксических антител в пределах 0,01–0,1 МЕ/мл.

Поствакцинальный антитоксический иммунитет

Способность анатоксина более эффективным и безопасным путем «заставить» иммунокомпетентные клетки синтезировать антитоксин определила возможность его использования в качестве безопасного средства для массовой вакцинации населения [5]. Дифтерийный анатоксин до настоящего времени остается единственным иммуногеном для создания защиты против дифтерии. Повышенная очистка и добавление адъюванта увеличили его иммуногенные свойства [5]. Чаще всего при вакцинации против дифтерии используется анатоксин в комбинации с другими антигенами (столбнячным анатоксином и коклюшной вакциной): АКДС-вакцина.

Поствакцинальные антитоксические антитела с опережением нейтрализуют токсин, синтезируемый Cd tox⁺, во входных воротах инфекции [3]. Это исключает повреждение тканей, предупреждает образование фибриновых пленок и развитие инфекции. Но при этом на фоне высокого уровня антитоксических антител может продолжаться вегетация Cd tox⁺, а при наличии воспалительной патологии ротоглотки, спровоцированной другими патогенами, возможно длительное персистирование Cd tox⁺ [1,8,9]. Как правило, носительство Cd tox⁺ сопровождается патологическими воспалительными процессами и постоянным повышением уровня антитоксических IgG в крови [1]. Такое состояние (ранее один из диагнозов «ангина + BL») способствует повышенной циркуляции Cd tox⁺ среди населения, усугубляя скрытое течение эпидемического процесса дифтерийной инфекции [1].

Итак, дифтерийный анатоксин остается единственным безопасным средством для проведения массовой вакцинации детей, подростков и взрослых против дифтерии. Предложенная в самом начале кампании проведения массовой вакцинации детей схема (дозы, кратность и интервалы)

Таблица 1. Национальные календари профилактических прививок против дифтерии
Table 1. National diphtheria preventive vaccination schedulers

Страна The country	Возраст (месяцы) Age (months)										Возраст (лет) Age (years)																		
	2	3	4	4,5	5	6	7	11	12	15	18	4	6	7	8	12	13	14	15	16	17	18	20	25	30	40	50	<60	
Россия Russia		D		D		D					D			d				d						d	d	d	d		
Литва Lithuania	D		D			D					D		D						d										
Латвия Latvia	D		D			D			D				D					d						d					
Италия Italy		D			D			D					D				d												
Великобритания United Kingdom	D	D	D								D								d										
Финляндия Finland		D			D				D		D							d							d				

Примечание: Вакцинация детей – D, подростков и взрослых – d.
Note: dose for children – D, dose for adolescents and adults – d.

прививок практически без изменений осуществляются и в настоящее время как в РФ, так и в других странах [4,5].

Отсутствие с рождения анитоксических антител в крови у детей, плотная циркуляция Cd tox⁺ среди населения, и медленное формирование популяционного противодифтерийного иммунитета естественным путем в допрививочный период, а также страх и ужас перед возможностью вспышек эпидемий дифтерии, сопровождавшихся высокими показателями детской смертности, способствовали созданию напряженных схем вакцинации, отягощенных количеством инъекций и высокими концентрациями вводимого анатоксина [4,5].

Изначально сформированная эмпирическим путем схема многократного введения больших концентраций анатоксина представлялась оправданной, поскольку оказалась эффективной [5].

Единицей дозирования дифтерийного анатоксина является показатель флокуляции (Lf). Для детей (до года) используются не более 30 Lf в дозе, для подростков и взрослых – 2–3–5 Lf [5]. Прививочные дозы анатоксина для детей традиционно в сообщениях ВОЗ обозначаются D; для подростков и взрослых – d; в комбинации со столбнячным анатоксином – td; с коклюшной бесклеточной вакциной – tdap и т.д. [4,5]. В таблице 1 представлены схемы профилактических прививок, осуществляемые в РФ и некоторых странах Европы.

Вакцинация против дифтерии во всем мире начинается с детей до года и включает в себя три инъекции. Трехкратная первичная вакцинация дифтерийным анатоксином (Tdap) – вместе со столбнячным анатоксином, бесклеточной коклюшной вакциной (АКДС-вакцина в РФ), как правило, хорошо переносится. У детей грудного возраста поствакцинальные реакции в месте инъекции возникают редко, но с увеличением возраста и частоты последующих введений анатоксина увеличивается тяжесть поствакцинальных реакций. Поэтому для

ревакцинации детей старшего возраста, подростков и взрослых используются дозы с уменьшенным содержанием дифтерийного анатоксина (Td, Tdap), которые вызывают меньше местных и системных побочных реакций [25,26].

Вакцинация детей грудного возраста проводится не раньше возраста 6–8 недель и состоит из трех прививок с интервалами не менее четырех недель, каждая доза содержит максимальную концентрацию 30 Lf анатоксина в составе АКДС-вакцины [27]. Распространенный стандартный график – вакцинация в 6, 10, 14 недель после рождения. При охвате детей тремя прививками на уровне 99–100% уровень анитоксических антител находится в интервале от 0,1 до 1,0 МЕ/мл и выше. После первой ревакцинации, проводимой в РФ в возрасте 18 месяцев, уровень анитоксина достигает более 1,0 МЕ/мл [28,29].

При первичной иммунизации дозами с высокими концентрациями анатоксина (30 Lf) учитывалось возможное нейтрализующее влияние материнских (пассивно переданных ребенку) анитоксических антител на индукцию поствакцинальных антител. Так, если материнские антитела превышают концентрацию 0,1 МЕ/мл, то они активно препятствуют процессу формирования анитоксина, а если их концентрация в крови ниже 0,02 МЕ/мл, то они не подавляют синтез поствакцинальных IgG [30]. Период полураспада материнских анитоксических антител составляет примерно 30 дней, поэтому считается, что материнские анитоксические антитела могут мешать поствакцинальному ответу на первую и вторую вакцинации, но не на третью.

Высокий иммунный ответ на первую ревакцинацию, проведенную в возрасте 18 месяцев той же дозой АКДС-вакцины (30 Lf), говорит о пролонгирующем (бустерном) механизме синтеза анитоксических IgG [31]. После трехкратной вакцинации и первой ревакцинации содержание анитоксических антител в крови детей от двух лет и старше определяется в диапазоне от 0,1 до 1,0 МЕ/мл и выше.

Таблица 2. Противодифтерийные антитела, образовавшиеся в ответ на введение АКДС-вакцины детям разного возраста (Kimura и др., 1991)

Table 2. Diphtheria antibody response to DPT vaccine containing acellular pertussis component in children of various ages (Kimura et al., 1991)

Возраст (месяцы) Age (months)	Противодифтерийные антитела, МЕ/мл (среднее геометрическое титров) Geometric mean diphtheria antibody titer in IU/ml				
	до 1-й прививки* before 1st dose*	до 3-й прививки before 3rd dose	после 3-й прививки after 3rd dose	до бустерной дозы** before booster**	после бустерной дозы after booster
от 3 до 8 3 to 8	< 0.01	0.8	1.6	0.3	6.7
от 9 до 23 9 to 23	< 0.01	0.5	1.5	0.3	10.2
от 24 до 30 24 to 30	< 0.01	0.7	1.7	0.3	8.3

Примечание: *Первые три прививки с интервалом от 6 до 10 недель ** Бустерная (4-я прививка - ревакцинирующая) введена через 12–18 месяцев после 3-й прививки.

Note: *First three doses given at intervals of 6 to 10 weeks. ** Booster (4th) dose given 12 to 18 months after the 3rd dose.

Результаты исследований, проведенных в 1984, 1989 гг., помещены в справочных материалах ВОЗ (опубликованы в 2017 г.), представлены в таблице 2. Видно, что иммунный ответ на 3-кратную вакцинацию и первую ревакцинацию АКДС-вакциной у детей разного возраста (с 3 до 8 мес; с 9 до 23 мес; с 2 до 2,5 лет) формируется высокий. Так, если защитная (бустерная) концентрация антитоксина составляет 0,01–0,1 МЕ/мл, то после первой ревакцинации она определяется от 6,7 до 10,2 МЕ/мл [32,33]. Такие высокие концентрации антитоксина определяются в крови детей, подростков и взрослых также при последующих ревакцинациях в 7, 14, 20 лет и далее (Календарь РФ). В то же время высокие показатели антитоксина в крови ревакцинированных детей, подростков и взрослых постепенно во времени снижаются, как правило, до оптимального уровня антитоксических антител, характерного для популяционного иммунитета, сформировавшегося в допрививочный период естественным путем. Скорость снижения защитных антител зависит от индивидуальных особенностей иммунного ответа, социально-экологической обстановки, плотности циркуляции Cd tox⁺ среди населения. С увеличением возраста у всех вакцинированных и ревакцинированных происходит снижение сверхвысоких показателей концентрации поствакцинальных антитоксических антител [34].

Постоянное снижение высоких концентраций поствакцинальных антитоксических антител определяет проведение повторных ревакцинаций среди подростков и взрослых. ВОЗ рекомендует формировать самостоятельный национальный график ревакцинаций малыми дозами подростков и взрослых с учетом экологических, климатических, социально-экономических, санитарно-гигиенических и других особенностей того или иного государства, влияющих на скорость снижения напряженности поствакцинальных IgG антител [33] (см. табл. 1.).

За почти 100-летний период массовой вакцинации населения против дифтерии широко изучен и представлен в научной литературе гуморальный иммунный отклик на все введения анатоксина в детский, юношеский и взрослый организм. Достаточно исследован первичный иммунный ответ на первую встречу с анатоксином при вакцинации грудных детей до года. Убедительно продемонстрирован бустерный эффект: вторичный ответ усиленного синтеза антитоксических IgG после ревакцинации детей, подростков и взрослых. Было показано, что высокие показатели концентрации поствакцинальных антитоксических IgG в крови привитых детей и подростков изменили возрастную структуру популяционного иммунитета по сравнению с таковой в допрививочный период [5,35–42]. Еще раз отметим, что в допрививочный период основные средние показатели защитной концентрации антитоксических IgG находились в интервале 0,1–0,01 МЕ/мл и определялись у взрослых начиная с пубертатного возраста. Эта

возрастная группа (взрослые) составляла основной контингент популяционной защиты. После массовой вакцинации детей и подростков именно они с гипертитрами антитоксина в крови, а не взрослые стали доминировать в структуре популяционного иммунитета [5,36].

С другой стороны, анализ иммунологической безопасности анатоксина и некоторых вакцин, используемых для создания специфического иммунитета, показал, что при введении здоровым взрослым АКДС-вакцины или АД-М анатоксина увеличивается количество Т-супрессоров, уменьшается количество Т-хелперов [12,36,38]. Восстановление иммунологического равновесия (иммунного гомеостаза) происходит медленно (не заканчивается к 40 дням: срок наблюдения). У длительных носителей Cd tox⁺ определяется высокий показатель численности В-клеток и гиперсинтез антитоксических IgG [10].

Очевидно, что древняя система врожденного и адаптивного иммунитета, взаимодействуя с чужеродной агрессивной структурой токсина или с его нетоксичной тяжелой антигенной химерой (анатоксином), постепенно восстанавливая количество и физиологическую функциональную активность иммунокомпетентных клеток, снижает синтез и концентрацию антитоксических IgG. Система иммунитета стремится уменьшить продукцию антитоксических антител, по крайней мере – до оптимального уровня, который устанавливается после перенесенной болезни при повышенной циркуляции Cd tox⁺ среди населения в допрививочный период. Поэтому у вакцинированных детей, подростков и взрослых происходит постоянное снижение высоких показателей концентрации антитоксических IgG в крови.

В этой связи ВОЗ рекомендует проводить этап второй (бустерной) ревакцинации малыми дозами, особенно в промышленно развитых странах, где практически отсутствует носительство Cd tox⁺, тем более – заболеваемость дифтерией [5]. Дополнительные бустерные дозы следует вводить в календари прививок только в тех странах, которые считаются неэндемичными или низкоэндемичными. В настоящее время некоторые государства исключили из своих национальных календарей первую бустерную ревакцинацию детей в возрасте 1,5–2 года (см. табл. 1).

Различие в скорости снижения показателей концентрации антитоксина может быть вызвано разной индивидуальной активностью иммунного ответа, неодинаковыми графиками вакцинации и ревакцинации, а также разной интенсивностью стимуляции Cd tox⁺ при их циркуляции и носительстве [30,40]. В сообщениях ВОЗ озвучиваются предлагаемые разными странами, национальные программы иммунизации. Так, например, две бустерные ревакцинации (D – в 7 лет, d – в 12 лет) проводятся в Италии. В Англии, Финляндии первая ревакцинация (D) осуществляется в 4 года,

далее – (d) в 14 лет (см. табл. 1). Показано, что бустерные ревакцинации, проводимые в эти сроки, стимулируют образование высоких концентраций антитоксических антител выше 1,0 МЕ/мл. Предлагается проведение персонализированных графиков ревакцинации с предварительным определением в ИФА концентрации антитоксина в крови индивидуума и фиксированием показателей антитоксических IgG, дат и процедурных схем в индивидуальных электронных картах – дневниках [5].

Составленные впервые в начале XX века эмпирическим путем схемы вакцинации преследовали главную цель: ликвидацию заболевания дифтерией детей. Тогда дифтерия была детской инфекцией! Поэтому важно было создать противодифтерийную защиту у детей и подростков.

В настоящее время расширенная программа иммунизации (РПИ), предлагаемая ВОЗ и осуществляемая во всем мире и в РФ против дифтерии, способствовала тому, что заболеваемость во многих странах снизилась до спорадических случаев. Так, в РФ в течение длительного времени (2009–2019 гг.) заболеваемость дифтерией регистрируется на уровне единичных случаев без летальных исходов [17,18,35]. Показатели охвата вакцинацией и ревакцинацией в РФ очень высокие. Так, в возрасте до года вакцинировано более 97,3% детей, в 2 года (первая ревакцинация) – более 97%, в 7 лет (вторая ревакцинация) – 95,9% – 99,8%, в 14 лет (третья ревакцинация) 95,2–99,6%. Те же исследователи приводят показатели охвата прививками взрослых начиная с 18 лет и старше, охват также высокий и составляет 97,7–98,3% [17]. Высокий уровень охвата населения прививками в РФ подтверждается высокими показателями содержания противодифтерийных антител в крови детей, подростков и взрослых [17]. Высокие концентрации антитоксина в крови всех возрастных групп защитили население от дифтерии, но при этом изменили всю структуру популяционного противодифтерийного иммунитета [35–42].

Следовательно, существующие схемы вакцинации, отраженные в календарях прививок многих стран, формируют защитный поствакцинальный популяционный иммунитет, намного превышающий защитный уровень эволюционно сложившейся естественной противодифтерийной защиты. Как высокие концентрации антитоксических IgG в крови отдельных возрастных групп населения влияют на популяционный иммунитет и на развитие дифтерийного эпидпроцесса? Ответ на эти вопросы дает ретроспективный анализ эпидситуации 1994–1998 гг. в РФ [17,35,36].

Эпидситуация по дифтерийной инфекции в РФ в 1994–1998 гг.

В конце 60-х годов прошлого века на фоне длительного благополучия и продолжающегося снижения заболеваемости дифтерией детей и подростков в войсках среди военнослужащих стали

возникать случаи заболеваемости дифтерией [35]. Одновременно появилисьстораживающие сведения о постепенном сдвиге спорадических заболеваний на старшие возрастные группы среди гражданского населения. Результаты иммунологического скрининга выявляли «низкие» показатели антитоксических антител в популяции взрослых по сравнению с детским и подростковым контингентом, вакцинированным согласно Национальному календарю профилактических прививок. Взрослые в то время не вакцинировались. Утвердилось официальное мнение, что у взрослых «снизился антитоксический иммунитет» или они в детстве не прививались [17], хотя известно, что до периода массового охвата прививками детей и подростков эпидемии дифтерии поражали детское, но не взрослое население [4,5].

Очевидно, что создание высоко напряженного поствакцинального антитоксического иммунитета у части населения (дети, подростки) привело к популяционному сдвигу в иммунном статусе различных возрастных групп населения. Так, отмечалось, что если у детей и подростков показатели концентрации антитоксина в крови в международных единицах достигали 8,0–10,0 МЕ/мл (при норме 0,1–0,01 МЕ/мл), то в структуре взрослых они продолжали оставаться в пределах 0,1–0,01 МЕ/мл. Нарушение возрастной структуры популяционного иммунитета, сформировавшегося эволюционно естественным путем, а также неблагоприятная социально-экологическая обстановка, интенсивная циркуляция Cd tox⁺, инициировали эпидемию дифтерии в РФ в 1994–1998 гг. [5,17,35,36].

Таким образом, (что отмечает и ВОЗ), массовая иммунизация привела к изменению иммунного профиля во всех возрастных группах населения и, следовательно, изменила оптимальную природную естественную структуру популяционной иммунной защиты. Вакцинация изменила напряженность популяционного иммунитета! За снижением иммунитета у взрослых последовала «дифтерия взрослых» и феномен повзросления дифтерии [5,35,36]. При других инфекциях изначально не наблюдалось такое явление, однако позднее стало ясно, что «повзросление» связано с особенностями массовой иммунизации и антигенными свойствами, природой, реактогенностью применяемых иммуногенов [41,42]. Эпидемиологическая осторожность, которая всегда должна сохраняться (даже при низких показателях заболеваемости), в то время в стране отсутствовала [35].

Как сформировалась восприимчивость к дифтерии у части населения, обусловившая эпидемический процесс? В то время, по единодушному мнению эпидемиологов, болели непривитые взрослые и дети, которые не прошли полного курса вакцинации по причине слабого здоровья (часто болеющие дети, длительные необоснованные отводы и слабая разъяснительная работа по проведению прививок) [17].

Предвестниками случившейся эпидемии, как отмечалось, стали вспышки дифтерии в военных коллективах. Они явились «прогностической моделью» ухудшения эпидемиологической обстановки в стране. В военных коллективах гораздо раньше выросла заболеваемость дифтерией, чем среди сопоставимых по возрасту контингентах гражданского населения. Причина заключалась не только в недооценке иммунного статуса, но и в особенностях пребывания в военных коллективах [35].

В этой тревожной ситуации внимание было уделено в основном противодифтерийному иммунитету. Это оправдано, однако такие факторы, как перемещение, передвижение новобранцев из южных в северные районы страны, частые среди них вспышки ОРЗ и ОРВИ, хронические патологические инфекционные процессы верхних дыхательных путей, сопровождаемые носительством *Cd tox⁺*; воздушно-капельный путь передачи *Cd tox⁺* сыграли не менее важную роль в развитии вспышек заболеваемости дифтерией в воинских коллективах [52]. Аналогичные причины обуславливали вспышки и среди взрослых гражданского населения. Ситуация усугублялась в этот период и отказами от вакцинации детей и подростков из-за многочисленных отводов в связи с поствакцинальными осложнениями [36].

Таким образом, вспышки дифтерии в армии среди новобранцев, вяло текущий эпидемический процесс дифтерии среди детей, подростков, взрослых, недостаточный охват профилактическими прививками на отдаленных территориях страны (Средняя Азия и т.д.), – все это способствовало плотной циркуляции *Cd tox⁺* среди как детского, так и взрослого населения [36,37]. Активными носителями, как правило, были дети и взрослые, отягощенные патологией ротоглотки, часто болеющие дети, новобранцы из южных республик, проходящие срок службы в северных областях страны (Мурманской, Архангельской, Костромской, Владимирской и др.) [35].

Уровень заболеваемости во всех возрастных группах населения страны начиная с 1976 г. стал возрастать [17]. В начале 1990 г. начался резкий подъем заболеваемости дифтерией с преобладанием взрослых людей, повысилась циркуляция *Cd tox⁺*. В 1994 г. заболеваемость достигла самых высоких показателей (около 40 тыс. заболевших и свыше тысячи летальных исходов) [17].

Противоэпидемические мероприятия выразились в массовой иммунизации всего населения. Была проведена «подчищающая» вакцинация, национальные дни прививок, приняты законодательные акты [35]. Заболеваемость дифтерией по мере увеличения охвата населения прививками (охвата 95% населения) постепенно снизилась до спорадических случаев [17].

Итак, эпидемия дифтерии (1994–1998 гг.) охватила в основном взрослое население страны. Главным фактором, способствующим развитию эпидемии, явилась повышенная восприимчивость

взрослых, то есть невысокий по сравнению с детьми и подростками защитный уровень антитоксического иммунитета. Отметим, что взрослые в тот период не вакцинировались: считалось, что они не болеют дифтерией, потому что приобретали противодифтерийную защиту естественным путем [35]. Не менее важным фактором, способствующим развитию эпидемии, явилось социальное и психо-эмоциональное состояние общества, задержка осуществления противоэпидемических мероприятий (недоучет, например, фактора перемешивания и передачи возбудителя воздушно-капельным путем, увеличение плотности циркуляции *Cd tox⁺* и заражающей дозы) [35].

Доказательством такого развития событий является тот факт, что эпидемия затронула только Россию и некоторые страны СНГ [4,5]. Сведения, полученные в те годы из ВОЗ и стран Европы, Америки, свидетельствовали, что схемы вакцинации по созданию противодифтерийного иммунитета в рамках национальных календарей прививок были одинаковыми во всех государствах [5]. Ни одна страна в мире в те годы не проводила обязательную всеохватывающую вакцинацию взрослого населения [5]. В обзорных материалах ВОЗ, посвященных дифтерийной инфекции и опубликованных в 2017 г., отмечается, что сложная эпидемиологическая ситуация по дифтерийной инфекции в эпоху вакцинации отмечалась только в СССР и объясняется трудностями социально-экономического характера и поствакцинальными изменениями в возрастной структуре популяционного антитоксического иммунитета [5]. Антропогенное вмешательство (в виде всеохватывающей высокими дозами анатоксина вакцинации детей и подростков) изменило возрастную структуру популяционного противодифтерийного иммунитета, формировавшегося естественным путем (до массовой иммунизации), и тем самым трансформировало эпидемиологию дифтерийной инфекции.

Поствакцинальный антитоксический популяционный иммунитет

Для проведения эффективного эпиднадзора за любой инфекцией необходима современная технология слежения за специфическим популяционным поствакцинальным иммунитетом.

Примером оптимального популяционного противодифтерийного иммунитета является невосприимчивость к дифтерии, которая формировалась естественным путем в период до массовой вакцинации населения [30–32]. Сформировавшийся эволюционным путем под воздействием токсина, выбрасываемого циркулировавшими среди населения *Cd tox⁺*, природный популяционный иммунитет характеризовался оптимальным защитным уровнем антитоксина в крови всех возрастных групп населения (от 0,01 до 0,1 МЕ/мл) (см. рис. 1.).

Такой уровень отражал оптимальный синтез антитоксических IgG, отсутствие перенапряжения

иммунной системы у всех возрастных групп населения [3]. Снижение оптимального уровня антитоксических антител в отдельных возрастных группах приводило к эпидемическому неблагополучию, а повышение – к формированию иммунодефицитных состояний и носительству Cd tox⁺ [1,2].

Как отмечалось выше, в крови детей в первые два года жизни отсутствуют антитоксические антитела (за исключением материнских). Популяционная защита формировалась только к пубертатному возрасту. Скрытый или явный контакт с циркулирующими среди населения Cd tox⁺ способствовал созданию популяционного иммунитета. Процесс формирования защиты происходил среди детей, поэтому вся тяжесть заболевания дифтерией распространялась на детей. Отсюда: дифтерия – детская инфекция.

В настоящее время благодаря вакцинопрофилактике в нашей стране и многих странах мира дифтерия регистрируется на уровне единичных случаев. Благоприятная ситуация обеспечивается комплексом мер эпиднадзора, но прежде всего – слежением за уровнем антитоксического иммунитета. Высокий охват прививками детей, подростков и взрослых подтверждается высокими показателями содержания антитоксина в их крови. Так, если защитный титр (в РПГА) характеризуется разведением 1:20, то в сыворотках детей, подростков и взрослых он равняется 1:320 и выше [17]. Такие высокие концентрации антитоксина определяются у 70–80 % людей во всех возрастных группах.

Как уже отмечалось, массовая вакцинация детей и подростков в нашей стране после 1959 г. немало повысила содержание антитоксина в крови этих возрастных групп по сравнению с допрививочным периодом и по сравнению со взрослыми. Так, если в популяционной структуре у детей и подростков концентрация антитоксических показателей в международных единицах достигала 8,0–10,0 МЕ/мл, то у взрослых она продолжала оставаться 0,1–0,01 МЕ/мл [17,35]. В этой ситуации позиция ВОЗ, базирующаяся на расширенной программе иммунизации (РПИ), в отношении дифтерии заключается в том, что все дети до года во всем мире должны быть вакцинированы 3-кратно высокой дозой (30 Lf) анатоксина. Что касается подростков и взрослых, то каждая страна сама определяет тактику ревакцинаций, но желательно проводить ее малыми дозами анатоксина (2–3–5 Lf). Предлагаемая ВОЗ облегченная ревакцинация основывается на очевидных успехах в области познания адаптивного иммунитета. Клетки памяти способны быстро и эффективно откликаться на повторные встречи с токсином или на введение ревакцинирующих малых доз анатоксина. Бустерный эффект повышенной продукции антитоксических антител позволяет уйти от эмпирических схем ревакцинации большими дозами (30 Lf) и предложить иммунологически безопасную, но не менее эффективную схему профилактических

прививок подростков и взрослых. Снижение концентрации ревакцинирующих доз и увеличение интервалов между инъекциями снижает количество нежелательных поствакцинальных реакций местного и системного характера. И, наконец, такая схема ревакцинации (малыми дозами) подростков и взрослых формирует среди этих возрастных групп популяционный противодифтерийный иммунитет, близкий или идентичный тому, который образовывался естественным путем до введения массовой всеохватывающей вакцинации. Некоторые страны Европы (Англия, Италия, Финляндия) давно придерживаются такой схемы ревакцинации, а, например, Латвия, Литва стали проводить ее сравнительно недавно (см. табл. 1).

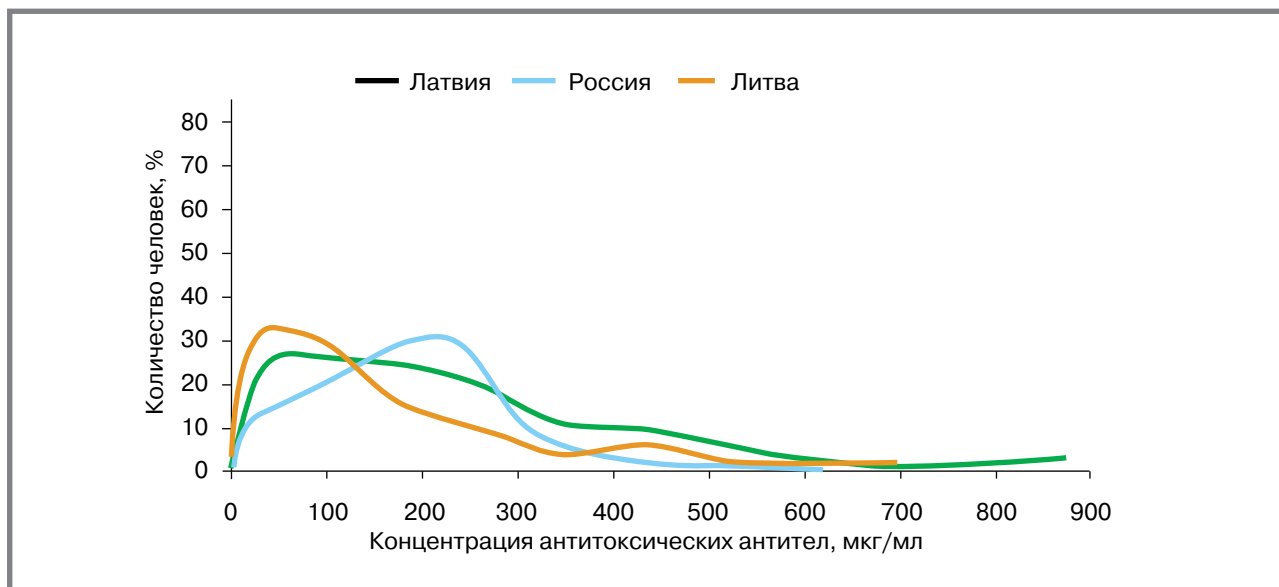
Особенности формирования поствакцинального противодифтерийного иммунного ответа у взрослых были изучены в 2009 г. сотрудниками МНИИЭМ им. Г. Н. Габричевского. Исследовались сыворотки взрослых людей в возрасте от 20 до 50 лет и старше, проживавших в шести странах Европы: в России, Латвии, Литве, Италии, Англии и Финляндии [43].

Противодифтерийные антитоксические антитела определялись с помощью ИФА. Для характеристики популяционного противодифтерийного иммунитета в каждой стране был предложен биометрический анализ: биномиальное вариационное распределение признака (распределение уровней антитоксических IgG в определенной выборке). Метод позволил математически рассчитать и наглядно представить структуру популяционного иммунитета в каждой стране: в Англии, Италии, где отсутствовали вспышки дифтерии, в России, где возникла эпидемия, в Финляндии, где были также провакцинированы взрослые в возрасте 20 лет, в Латвии и Литве, где выявлялась плотная циркуляция Cd tox⁺ в форме носительства.

Понятно, что популяционная невосприимчивость к заболеванию определяется не только индивидуальной защитой человека, но и совокупностью показателей защиты всей исследуемой выборки людей [41,42]. Также очевидно, что популяционная резистентность к дифтерии – подвижная, постоянно меняющаяся система, включающая в себя как индивидуальную, так и общую антитоксическую защиту. Например, постоянно снижающийся уровень защитных IgG у привитых отражается на общей популяционной защите [40].

Как отмечалось, последняя эпидемия дифтерии (1994–1998 гг.), охватившая Россию и некоторые страны СНГ, обошла стороной другие государства, в том числе европейские. Основной причиной возникновения эпидемии официально считается низкий уровень антитоксического иммунитета у взрослых, что явилось следствием их «непривитости». Доля заболевших взрослых во время эпидемии составила 74,5–82,2%, детей 17,8–25,5% [17,36]. Дифтерия повзрослела! Смещение заболеваемости на старшие возрастные группы послужило основанием для включения в 1998 г. в Национальный

Рисунок 2. Уровень противодифтерийных анитоксических антител (мкг/мл) в сыворотках крови взрослых
Figure 2. Anti-diphtheria antitoxic antibodies level in the serum of adults ($\mu\text{g} / \text{ml}$)



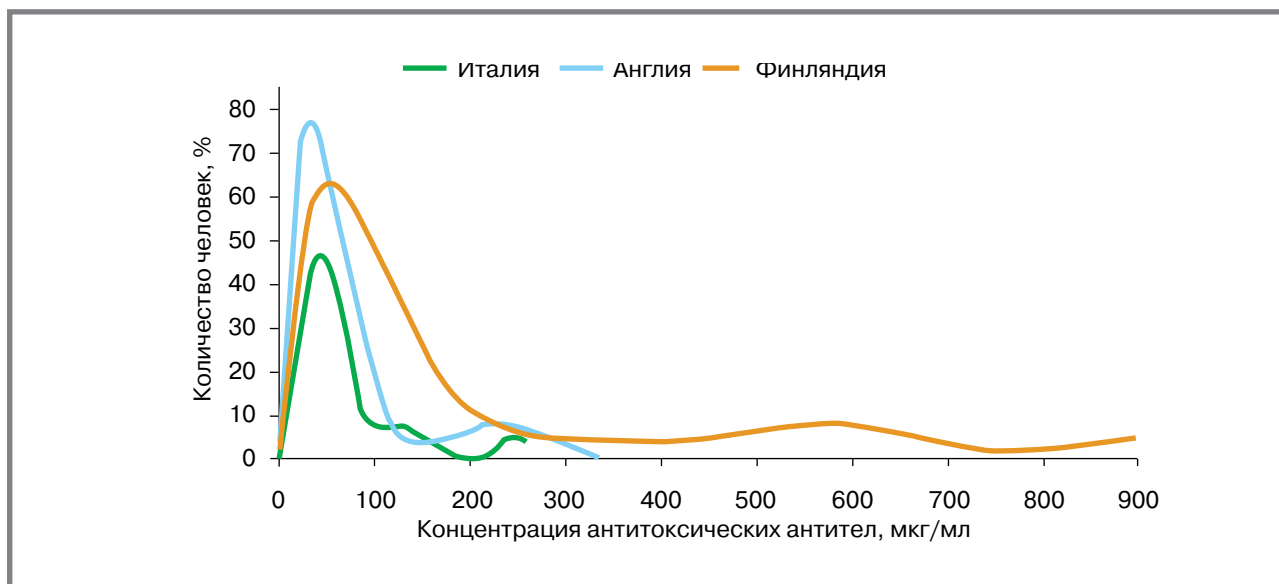
календарь профилактических прививок РФ обязательной ревакцинации взрослых через каждые 10 лет после 3-й (последней) ревакцинации подростков в 14 лет [17]. Избранная тактика вакцинопрофилактики дифтерии нашла в последующем (после 2010 г.) отражение в национальных календарях прививок других европейских стран.

Проведенный спустя 10 лет (после вспышки) анализ крови людей из разных стран показал, что наибольшие концентрации анитоксина определялись в сыворотках людей в возрасте 20–30 лет из Латвии, России, Литвы и Финляндии (рис. 2). Содержание анитоксина в сыворотках такой же возрастной группы из Италии и Англии было намного меньше. Но начиная с возраста 30–40 лет у жителей из всех стран

показатели концентрации анитоксина начинают снижаться и к 50 годам и старше выявляются на одинаково низком уровне. Таким образом, несмотря на проведенную ревакцинацию взрослых в России, Финляндии, а также высокое носительство $\text{C}_d \text{tox}+$ в Латвии, Литве, показатели содержания анитоксина у людей из всех стран снижаются к 50 годам до таких же низких концентраций, которые определялись в аналогичных возрастных группах (50 лет и старше) из Италии и Англии, где взрослые в обозначенный период времени не прививались.

Снижение показателей анитоксических IgG в крови людей от 20 до 50 и старше лет, как отмечалось ранее, объясняется как особенностями иммунного гуморального ответа, в том числе

Рисунок 3. Профили распределения в популяции показателей концентрации противодифтерийных анитоксических антител, содержащихся в сыворотках крови взрослых людей (по странам)
Figure 3. Distribution profiles in the population of the concentration indicators of anti-diphtheria antitoxic antibodies level in the serum of adults (by country)



в онтогенезе, так и иммуногенными свойствами анатоксина.

Известно, что высокие концентрации анитоксина в крови привитых как детей, так и взрослых, не препятствуют персистенции Cd tox⁺ на поверхности слизистых оболочек. Процесс носительства сопровождается повышенным синтезом анитоксических IgG и большой напряженностью гуморального специфического иммунного ответа [12,13]. У длительных носителей показатели клеточного звена иммунитета также отличаются от показателей нормы составом лимфоцитов (Т-хелперы, Т-супрессоры), повышенным содержанием В-клеток, высоким уровнем IgE. У таких индивидуумов (носителей и вакцинированных с высокими титрами анитоксина) состояние иммунологической реактивности оценивается как вторичное иммунодефицитное [43].

Анализ статистического биометрического расчета показателей распределения анитоксических IgG среди взрослых из разных стран представлен на рисунке 3. Выявлено нормальное биномиальное распределение лиц с невысокими титрами в популяции взрослых из Италии, Англии и частично из Финляндии, в то время как высокие концентрации анитоксических IgG, содержащиеся в крови взрослых, проживавших в России, Латвии и Литве, обуславливают аномальное биномиальное распределение показателей анитоксического иммунитета.

При нормальном распределении анитоксических IgG в популяции населения в Англии и Италии в первый пик входит значительное число обследованных взрослых, содержащих низкие концентрации IgG (см. рис. 3). Только привитые из Финляндии (с высокими концентрациями IgG) сформировали 2-й пик. Профили распределения показателей IgG у взрослых из Италии и Англии соответствовали нормальному биномиальному распределению биологического признака (IgG) в обследованной популяции людей.

Биометрический расчет анитоксических IgG, содержащихся в сыворотках взрослых из России, Латвии и Литвы, показал отсутствие нормального биномиального распределения показателей концентрации анитоксических IgG в популяции. Показатели высокой концентрации формировали единое плато. Только около 30% взрослых содержали в крови оптимальное количество анитоксических антител. Состояние

популяционного противодифтерийного иммунитета характеризовалось как аномальное с высоким перенапряжением в России, Латвии, Литве.

Профилактическая вакцинация против дифтерии – важный, необходимый процесс, но при этом необходимо помнить, что любое вмешательство в иммунную систему человека (ребенка, подростка, взрослого) должно быть минимальным, с наименьшими нарушениями иммунологического равновесия. При ее проведении нужно стремиться к минимальным антигенным воздействиям. Намерение повысить защитный титр анитоксина в крови взрослого населения приводит к гиперсинтезу анитоксина и изменениям иммунореактивности организма. Как показали биометрические расчеты, рост числа таких лиц меняет оптимальную иммунную структуру популяции, происходит увеличение индивидуумов с высокими концентрациями IgG и иммунодефицитными состояниями.

Таким образом, предложенный биометрический анализ отразил состояние анитоксического популяционного иммунитета у лиц в возрасте от 20 до 50 лет и старше, проживающих в разных странах, ревакцинированных и не ревакцинированных или стимулированных естественным путем (носители Cd tox⁺). Такой метод может использоваться для характеристики популяционного противодифтерийного иммунитета при серологическом мониторинге уровня привитости в различных возрастных группах населения.

Заключение

Малые (бустерные) ревакцинирующие дозы формируют среди взрослых оптимальный противодифтерийный иммунитет, соответствующий сформировавшемуся естественным путем в период до проведения массовой вакцинации.

Использование биометрического анализа биномиального распределения признака позволяет визуально представить и практически оптимально сформировать противодифтерийный популяционный иммунитет в различных возрастных структурах населения.

Заслуживает внимания дозированная (малая доза 2 Lf) и контролируемая персонифицированная антигенная стимуляция детей, подростков и взрослых в пределах физиологической нормы, отраженная в национальных календарях Италии, Англии и Финляндии.

Литература

1. Фаворова Л. А., Астафьева А. В., Корженкова М. П. и др. Дифтерия. М., Медицина, 1998.
2. Рамон Г. 40 лет исследовательской работы. М., Медицина, 1962.
3. Маянский А. Н. Патогенетическая микробиология: учебное пособие для системы послевузовского профессионального образования врачей. Нижний Новгород: Изд-во НГМА, 2006. – 518 с.
4. World Health Organization. Immunological basis for immunization: Module 2: Diphtheria-update 2009/ Update 2009, World Health Organization. Доступно на: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/44094>
5. World Health Organization. (2017). Diphtheria vaccine: WHO position paper-august 2017. *Weekly Epidemiological Record* 92(31):417–435. Доступно на: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/258683>
6. Holmes R. Biology and molecular epidemiology of diphtheria toxin and the tox gene. *The Journal of Infectious Diseases*, 2000;181(Suppl.1):S156–S167.
7. Cerdano-Tarraga A, et al. The complete genome sequence and analysis of *Corynebacterium diphtheriae* NCTC13129. *Nucleic Acids Research*, 2003;31:6516–6523.

8. Костюкова Н. Н., Кадырова Х. В., Гукасян Л. А. Патогенез дифтерийного бактерионосительства в микробиологическом и иммунологическом аспекте. *ЖМЭИ*, 1973, № 2, с. 135–136.
9. Collier R. Understanding the mode of action of diphtheria toxin: a perspective on progress during the 20th century. *Toxinology: official journal of the International Society on Toxinology*, 2001;39:1783–1803.
10. Шмелева Е. А., Вершинин А. Е., Андина С. С. Метабиотический препарат из симбионтных коринебактерий: профилактика и лечение. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*, 2019;18(4):59–66.
11. Далин И. В., Фиш Н. Г. Белковые токсины микробов. М., Медицина, 1980.
12. Краскина Н. А., Лопатина Т. К., Бляхер М. С. и др. Оценка иммуномодулирующего действия вакцинных препаратов. Методические рекомендации (доклиническая и клиническая оценка). М.; 1990.
13. Kriz B, et al. Determination of diphtheria antitoxin in guinea-pig sera by the Jensen and tissue-culture methods. *Journal of Biological Standardization*, 1980;2:289–295.
14. Miyamura K, et al. Micro cell culture method for determination of diphtheria toxin and antitoxin titres using Vero cells I. Studies on factors affecting the toxin and antitoxin titration. *Journal of Biological Standardization*, 1974;2:189–201.
15. Miyamura K, et al. Micro cell culture method for determination of diphtheria toxin and antitoxin titres using VERO cells II. Comparison with the rabbit skin method and practical application for seroepidemiological studies. *Journal of Biological Standardization*. 1974;2:203–209.
16. Aggerbeck H, Heron I. Improvement of a Vero cell assay to determine diphtheria antitoxin content in sera. *Biologicals: journal of the International Association of Biological Standardization*, 1991;19:71–76.
17. Максимова Н. М., Якимова Т. Н., Маркина С. С. и др. Дифтерия в России в 21 веке. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*, 2017;16(5(96)):4–15.
18. Якимова Т. Н., Маркина С. С., Максимова Н. М. Дифтерия сегодня. Ежемесячный информационный бюллетень «Здоровье населения и среда обитания», 2013, № 12 (249), с. 18–19.
19. Svenson S, Larsen K. An enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for the determination of diphtheria toxin antibodies. *Journal of Immunological Methods*, 1977;17:249–256.
20. Bjorkholm B., et al. Antitoxin antibody levels and the outcome of illness during an outbreak of diphtheria among alcoholic. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 1986;18:235–239.
21. Dengrove J, et al. IgG and IgG subclass specific antibody responses to diphtheria and tetanus toxoids in newborns and infants given DTP immunization. *Pediatric Research*, 1986;20:735–739.
22. Профилактика инфекционных болезней. Организация и проведение серологического мониторинга состояния коллективного иммунитета к инфекциям, управляемым средствами специфической профилактики (дифтерия, столбняк, коклюш, корь, краснуха, эпидемический паротит, полиомиелит, гепатит В). Методические указания. МУЗ. 1.2949 – 11.
23. Halsey N, Galazka A. The efficacy of DPT and oral poliomyelitis immunization schedules initiated from birth to 12 weeks of age. *Bulletin of the World Health Organization*, 1985;63:1151–1169.
24. Bray I, et al. Epidemic diphtheria and skin infections in Trinidad. *Journal of Infectious Diseases*, 1972;126:34–40.
25. Шаббад А. Т., Манвелова М. А., Чеботарев С. В. и др. Применение малых доз АДС-анатоксина для ревакцинации против дифтерии. *ЖМЭИ*, 1973, № 6, с. 33–38.
26. Scheifele D, Halperin S, Ferguson A. Assessment of injection site reaction to an acellular pertussis-based combination vaccine, including novel use of skin tests with vaccine antigens. *Vaccine*, 2001;19:4720–4726.
27. Scheifele D, et al. A modified vaccine reduces the rate of large injection site reactions to the preschool booster dose of diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccine – results of a randomized controlled trial. *The Pediatric Infectious Disease of Journal*. 2005;24:1059–1066.
28. Robbins J, et al. The diphtheria and pertussis components of diphtheria-tetanus toxoids-pertussis vaccine should be genetically inactivated mutant toxins. *The Journal of Infectious Diseases*, 2005;191:81–88.
29. Edwards K, et al. Evaluation of a new highly purified pertussis vaccine in infants and children. *The Journal of Infectious Diseases*, 1989;160:832–837.
30. Allerdist H, Ehrengut W, Fofana Y. Diphtheria immunity in Mali (mothers and their neonates and children under two years of age). *Tropenmedizin und Parasitologie*, 1981;32:274–275.
31. Kimura M, et al. A comparative trial of the reactogenicity and immunogenicity of Taceda acellular pertussis vaccine combined with tetanus and diphtheria toxoids: outcome of 3- to 8-month old infants, 9- to 23-month old infants and children, and 24- to 30-month-old children. *American Journal of Diseases of Children (1960)*, 1991;145:734–741.
32. Bhandary B, Pamecka R, Mandowara S. Seroconversion following primary immunization with DPT vaccine: two versus three doses. *Indian Journal of Pediatrics*, 1981;18:41–47.
33. Pichichero M, Barkin R, Samuelson J. Pediatric diphtheria and tetanus toxoids-absorbed vaccine: immune response to the first booster following the diphtheria and tetanus toxoids vaccine primary series. *The Pediatric Infectious Diseases Journal*, 1986;5:428–430.
34. Simonsen O, et al. Susceptibility to diphtheria in population vaccinated before and after elimination of indigenous diphtheria in Denmark. *Acta Pathologica, Microbiologica et Immunologica Scandinavica. Section C, Immunology*, 1987;95:225–231.
35. Белов А. Б. Дифтерия: уроки прошлых эпидемий и перспектива контроля эпидемического процесса. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2012; 5(66):12–19.
36. Чистякова Г. Г., Филатов Н. Н., Корженкова М. П. и др. Крупная эпидемия дифтерии в г. Москве в последние годы: закономерности. *ЖМЭИ*, 2001, № 1, с. 18–21.
37. Upham J, et al. Dendritic cell immaturity during infancy restricts the capacity to express vaccine-specific T-cell memory. *Infection and Immunity*, 2006;74:1106–1112.
38. Газизова Г. Р. Цитотоксическое и антитоксическое действие дифтерийного токсина. Казань, Мастер Лайн. 2000.
39. Lewis K, et al. A double-blind study comparing an acellular pertussis-component DTP vaccine with a whole-cell pertussis-component DTP vaccine in 18-month-old children. *American Journal of Diseases of Children (1960)*, 1986;140:872–876.
40. Anderson E, et al. Clinical and serological responses to acellular pertussis vaccine in infants and young children. *American Journal of Diseases of Children (1960)*, 1987;141:949–953.
41. Maple P, et al. Immunity to diphtheria and tetanus in England and Wales. *Vaccine*, 2001;19:167–173.
42. McQuillan G, et al. Serologic immunity to diphtheria and tetanus in the United States. *Annals of Internal Medicine*, 2002;136:660–666.
43. Шмелева Е. А., Фирсова Т. Н., Булыгина Г. С. и др. Содержание антитоксических противодифтерийных антител в сыворотках крови взрослых людей. //«Эпидемиология и Вакцинопрофилактика», 2009, № 4(47), с. 49–56.

References

1. Favorova LA, Astfieva AV, Korzhenkova MP, et al. Diphtheria. Moscow, Medicine, 1998 (In Russ.).
2. Ramon G. 40 years of research work. Moscow, Medicine, 1962 (In Russ.).
3. Mayansky AN. Pathogenetic microbiology: manual: a manual for the system of postgraduate professional education of doctors. Nizhny Novgorod: Publishing house of NGMA. 2006: 518 p. (In Russ.).
4. World Health Organization. Immunological basis for immunization: Module 2: Diphtheria-update 2009/ Update 2009, World Health Organization. Available at: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/44094>
5. World Health Organization. (2017). Diphtheria vaccine: WHO position paper-august 2017. *Weekly Epidemiological Record* 92(31):417–435. Available at: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/258683>
6. Holmes R. Biology and molecular epidemiology of diphtheria toxin and the tox gene. *The Journal of Infectious Diseases*, 2000;181(Suppl.1):S156–S167.
7. Cerdeno-Tarraga A, et al. The complete genome sequence and analysis of *Corynebacterium diphtheriae* NCTC13129. *Nucleic Acids Research*, 2003;31:6516–6523.
8. Kostyukova NN, Kadirova KV, Gukassyan LA. Pathogenesis of diphtheria bacterial carriers in microbiological and immunological aspects. *Journal of Microbiology*. 1973;2:135–136 (In Russ.).
9. Collier R. Understanding the mode of action of diphtheria toxin: a perspective on progress during the 20th century. *Toxinology: official journal of the International Society on Toxinology*, 2001;39:1783–1803.
10. Shmeleva EA, Vershinin AE, Andins SS. Metabiotic drug from symbiotic corynebacteria: prevention and treatment. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*, 2019;18(4):59–66 (In Russ.).
11. Dalin IV, Fish NG. Microbial protein toxins. Moscow, Medicine, 1980 (In Russ.).
12. Kraskina NA, Lopatina TK, Blyakher MS, et al. Assessment of the immunomodulatory effect of vaccine preparations. *Methodical recommendations (preclinical and clinical assessment)*. Moscow, 1990 (In Russ.).
13. Kriz B, et al. Determination of diphtheria antitoxin in guinea-pig sera by the Jensen and tissue-culture methods. *Journal of Biological Standardization*, 1980;2:289–295.
14. Miyamura K, et al. Micro cell culture method for determination of diphtheria toxin and antitoxin titres using Vero cells I. Studies on factors affecting the toxin and antitoxin titration. *Journal of Biological Standardization*, 1974;2:189–201.
15. Miyamura K, et al. Micro cell culture method for determination of diphtheria toxin and antitoxin titres using VERO cells II. Comparison with the rabbit skin method and practical application for seroepidemiological studies. *Journal of Biological Standardization*. 1974;2:203–209.
16. Aggerbeck H, Heron I. Improvement of a Vero cell assay to determine diphtheria antitoxin content in sera. *Biologicals: journal of the International Association of Biological Standardization*. 1991;19:71–76.
17. Maksimova NM, Yakimova TN, Markina SS, et al. Diphtheria in Russia in 21st century. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2017;16(5):4–15 (In Russ.).
18. Yakimova TN, Markina SS, Maksimova NM. Diphtheria today. *Monthly Newsletter Population Health and Environment*. 2013;12(249):18–19 (In Russ.).
19. Svenson S, Larsen K. An enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for the determination of diphtheria toxin antibodies. *Journal of Immunological Methods*, 1977;17:249–256.

20. Bjorkholm B, et al. Antitoxin antibody levels and the outcome of illness during an outbreak of diphtheria among alcoholic. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. 1986;18:235–239.
21. Dengrove J, et al. IgG and IgG subclass specific antibody responses to diphtheria and tetanus toxoids in newborns and infants given DTP immunization. *Pediatric Research*, 1986;20:735–739.
22. Prevention of infectious diseases. Organization and implementation of serological monitoring of the state of collective immunity to infections controlled by means of specific prophylaxis (diphtheria, tetanus, whooping cough, measles, rubella, mumps, poliomyelitis, hepatitis B). Methodical instructions. MU 3.1.2949-11 (In Russ.).
23. Halsey N, Galazka A. The efficacy of DPT and oral poliomyelitis immunization schedules initiated from birth to 12 weeks of age. *Bulletin of the World Health Organization*, 1985;63:1151–1169.
24. Bray I, et al. Epidemic diphtheria and skin infections in Trinidad. *Journal of Infectious Diseases*, 1972;126:34–40.
25. Shabad AT, Manvelova MA, Chebotareva SV, et al. (1973). Application of small doses of ADS-toxoid for revaccination against diphtheria. *ZhMEI*, 6:33–38 (In Russ.).
26. Scheifele D, Halperin S, Ferguson A. Assessment of injection site reaction to an acellular pertussis-based combination vaccine, including novel use of skin tests with vaccine antigens. *Vaccine*, 2001;19:4720–4726.
27. Scheifele D, et al. A modified vaccine reduces the rate of large injection site reactions to the preschool booster dose of diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccine – results of a randomized controlled trial. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2005;24:1059–1066.
28. Robbins J, et al. The diphtheria and pertussis components of diphtheria-tetanus toxoids-pertussis vaccine should be genetically inactivated mutant toxins. *The Journal of Infectious Diseases*, 2005;191:81–88.
29. Edwards K, et al. Evaluation of a new highly purified pertussis vaccine in infants and children. *The Journal of Infectious Diseases*, 1989;160:832–837.
30. Allerdist H, Ehrengut W, Fofana Y. Diphtheria immunity in Mali (mothers and their neonates and children under two years of age). *Tropenmedizin und Parasitologie*, 1981;32:274–275.
31. Kimura M, et al. A comparative trial of the reactogenicity and immunogenicity of Taceda acellular pertussis vaccine combined with tetanus and diphtheria toxoids: outcome of 3- to 8-month old infants, 9- to 23-month old infants and children, and 24- to 30-month-old children. *American Journal of Diseases of Children (1960)*, 1991;145:734–741.
32. Bhandary B, Pamecka R, Mandowara S. Seroconversion following primary immunization with DPT vaccine: two versus three doses. *Indian Journal of Pediatrics*, 1981;18:41–47.
33. Pichichero M, Barkin R, Samuelson J. Pediatric diphtheria and tetanus toxoids-absorbed vaccine: immune response to the first booster following the diphtheria and tetanus toxoids vaccine primary series. *The Pediatric Infectious Diseases Journal*, 1986;5:428–430.
34. Simonsen O, et al. Susceptibility to diphtheria in population vaccinated before and after elimination of indigenous diphtheria in Denmark. *Acta Pathologica, Microbiologica et Immunologica Scandinavica. Section C, Immunology*. 1987;95:225–231.
35. Belov AB. Diphtheria: Lessons from the past epidemics and perspective of epidemic control. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2012; 5(66):12–19 (In Russ.).
36. Chistyakova GG, Filatov NN, Korzhenkova MP et al. (2001). Major epidemic of diphtheria in Moscow in recent years: patterns. *ZhMEI*, 1:18–21 (In Russ.).
37. Upham J, et al. Dendritic cell immaturity during infancy restricts the capacity to express vaccine-specific T-cell memory. *Infection and Immunity*, 2006;74:1106–1112 (In Russ.).
38. Gazizova GR. Cytotoxic and antimutagenic effects of diphtheria toxin. *Kazan. Master Line*. 2000 (In Russ.).
39. Lewis K, et al. A double-blind study comparing an acellular pertussis-component DTP vaccine with a whole-cell pertussis-component DTP vaccine in 18-month-old children. *American Journal of Diseases of Children (1960)*. 1986;140:872–876.
40. Anderson E, et al. Clinical and serological responses to acellular pertussis vaccine in infants and young children. *American Journal of Diseases of Children (1960)*, 1987;141:949–953.
41. Maple P, et al. Immunity to diphtheria and tetanus in England and Wales. *Vaccine*, 2001;19:167–173.
42. McQuillan G, et al. Serologic immunity to diphtheria and tetanus in the United States. *Annals of Internal Medicine*, 2002;136:660–666.
43. Shmeleva EA, Firsova TN, Bouligina GS, et al. The content of antitoxic antidiphtheria antibodies in the blood serum of adults *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2009;4(47):49–56 (In Russ.).

Об авторах

- **Елена Александровна Шмелёва** – д. б. н., профессор, главный научный сотрудник Московского НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г. Н. Габричевского. +7 (985) 226-93-60, elena.a.shmeleva@mail.ru.
- **Татьяна Николаевна Попова** – младший научный сотрудник Московского НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г. Н. Габричевского. +7 (916) 264-16-82.
- **Алла Васильевна Сафронова** – старший научный сотрудник Московского НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г. Н. Габричевского. +7 (909) 901-58-97.

Поступила: 22.12.2020. Принята к печати: 12.02.2021.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Elena A. Shmeleva** – Dr. Sci. (Bio.), professor, chief researcher of Gabrichevsky Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia. +7 (985) 226-93-60, elena.a.shmeleva@mail.ru.
- **Tatyana N. Popova** – junior researcher of Gabrichevsky Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Moscow. +7 (916) 264-16-82.
- **Alla V. Safronova** – senior researcher of Gabrichevsky Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Moscow. +7 (909) 901-58-97.

Received: 22.12.2020. Accepted: 12.02.2021.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-1-114-124>

Построение диалога с пациентом о вакцинации (научный обзор)

К. Д. Ермоленко*¹, С. М. Харит^{1,2}, А. А. Рулева³, Л. Ю. Дроздова^{1,2}

¹ ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» ФМБА, Санкт-Петербург

² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва

Резюме

Актуальность. Вакцинопрофилактика является наиболее экономически эффективным и доступным средством контроля инфекционной заболеваемости. При этом, по данным нескольких крупных исследований, проведенных в стране, отмечается существенное различие по регионам по числу людей, отказывающихся от прививок, и относительно низкая по сравнению с другими европейскими странами приверженность вакцинации. Основные причины такого положения – страхи и сомнения относительно иммунизации у взрослых пациентов или родителей, которые вакцинируют своих детей. Снижение охвата населения вакцинацией может приводить к повышению заболеваемости инфекциями, профилактируемыми иммунизацией. При этом меры по популяризации вакцинации недостаточны, что повышает вероятность для врачей различных специальностей встретиться в своей повседневной деятельности с пациентами, сомневающимися в целесообразности вакцинации. **Целью** данной работы явилось освещение практических аспектов построения диалога с пациентами, сомневающимися в вакцинации. **Выводы.** В основе успешной коммуникации лежит способность врача построить доверительный диалог, основанный на уверенности в доброжелательности всех его участников. Тревожной тенденцией последних лет является возрастающее количество пациентов, сомнеющихся в эффективности вакцинации. Для сомнеющихся пациентов врач является одним из наиболее значимых источников информации о прививках. Умение врача четко и уверенно построить диалог о вакцинации позволяет развеять сомнения пациента и является наиболее эффективным средством повышения приверженности населения иммунизации.

Ключевые слова: приверженность вакцинации, вакцинация, этика, антивакцинальное движение, коммуникация, деонтология
Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Ермоленко К. Д., Харит С. М., Рулева А. А. и др. Построение диалога с пациентом о вакцинации (научный обзор). Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2021;20(1): 114–124. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-1-114-124>.

Establishing a Dialogue with a Patient on Vaccination (Scientific Review)

KD Ermolenko**¹, SM Kharit^{1,2}, AA Ruleva^{1,2}, LYu Drozdova³

¹ Research and Clinical Center for Infectious Diseases, St. Petersburg, Russia

² Saint-Petersburg State Pediatric Medical University

³ National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

Relevance. Vaccine prophylaxis is the most cost-effective and affordable means of controlling infectious diseases. At the same time, there is a great regional diversity in the number of people who refuse vaccination. In our country, according to several large studies, there is a relatively low adherence to vaccination compared to other European countries. It is common to have doubts and questions about immunization in adult patients or parents who vaccinate their children. A decrease in vaccination coverage of the population can lead to an increase in the incidence of infections preventable by immunization. At the same time, measures to promote vaccination used by preventive health care systems in various countries are insufficient. This increases the likelihood for doctors of various specialties to meet in their daily activities with patients' questions and concerns about vaccination. **The purpose** of this work was to highlight the practical aspects of building a dialogue with patients who have doubts about vaccination. **Conclusions.** Successful communication is based on the doctor's ability to build a confidential dialogue based on confidence in the decency and goodwill of all its participants. Based on the study, the following conclusions can be drawn. An alarming trend in recent years is the increasing number of patients who doubt the effectiveness of vaccination. For hesitant patients, the doctor is one of the most important sources of information about vaccines. The doctor's ability to clearly and confidently build a dialogue about vaccination helps to dispel the patient's doubts and is the most effective means of increasing adherence to immunization of the population.

Keywords: adherence to vaccination, vaccination, ethics, anti-vaccination movement, communication, deontology
No conflict of interest to declare.

* Для переписки: Ермоленко Константин Дмитриевич, к. м. н., научный сотрудник отдела кишечных инфекций Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 9. +7 (952) 371-28-80, ermolenko.kd@yandex.ru. ©Ермоленко К. Д. и др.

** For correspondence: Ermolenko Konstantin D., Cand. Sci. (Med.), scientific researcher department of Intestinal Infections of Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, St. Petersburg, Russia. +7 (952) 371-28-80. ermolenko.kd@yandex.ru. ©Ermolenko KD et al.

For citation: Ermolenko KD, Kharit SM, Ruleva AA, et al. Establishing a Dialogue with a Patient on Vaccination (Scientific Review). *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2021;20(1): 114–124 (In Russ.). [https://doi: 10.31631/2073-3046-2021-20-1-114-124](https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-1-114-124).

Введение

Вакцинопрофилактика является наиболее экономически эффективным и доступным средством контроля инфекционных болезней. Широкое внедрение иммунизации способствовало значительному снижению распространения инфекционных болезней, смерти от них, а также полной ликвидации (натуральная оспа) или сокращения заболеваемости до спорадических случаев.

Вакцины на каждом этапе разработки, многофазных испытаний и применения проходят самый строгий контроль, отвечающий требованиям международных стандартов: GCP (Good Clinical Practice – надлежащая клиническая практика) касается этических норм и качества научных исследований, GMP (Good Manufacturing Practice – надлежащая производственная практика) – производства, GDP (Good Distribution Practice – надлежащая дистрибуторская практика) – транспортировки [1]. Только при соблюдении всех условий, прописанных в данных стандартах, вакцины могут быть признаны достаточно безопасными и разрешены к применению у населения. Более того, даже после получения разрешения и начала применения в клинической практике со стороны как производителя вакцин, так и государственных органов в соответствии с требованиями законодательства Российской Федерации в сфере фармаконадзора обязательно ведется мониторинг вероятных поствакцинальных реакций, а также проводятся расследования побочных проявлений после иммунизации [2]. Немаловажен и тот факт, что история современной вакцинологии насчитывает 140 лет, а первые попытки иммунизации восходят к первому тысячелетию.

Высокий охват населения профилактическими прививками в большинстве стран мира свидетельствует о том, что убежденность в целесообразности вакцинации, как ведущей меры профилактики инфекционных болезней разделяется большинством людей [3]. Одновременно с этим отмечается существенное различие по регионам по числу людей, отказывающихся от прививок [4]. В нашей стране, по данным нескольких крупных исследований, относительно низкая по сравнению с другими европейскими странами приверженность к вакцинации [5]. Анализ причин, объясняющих существующее положение, а также поиск способов и методов, способных улучшить ситуацию в нашей стране, является насущной необходимостью.

Пациенты и их родственники, сомневающиеся в вакцинации, часто объединяются в социальные группы по общности культурологических, религиозных или социологических позиций [6]. Это в значительной степени затрудняет работу врача,

назначающего прививку. В антивакцинальных группах значительно повышается риск передачи вакциноуправляемых инфекций. Как показал анализ крупных вспышек инфекционных болезней, именно подобные группы людей, отказывающихся от вакцинации, могут становиться источниками инфекций для остального населения [7].

Тем не менее, количество людей, активно отрицающих вакцинацию, относительно невелико. Гораздо чаще встречаются вопросы относительно иммунизации у взрослых пациентов или родителей, которые вакцинируют своих детей [7].

Несмотря на то, что наибольшее количество вакцин применяется в детском возрасте, иммунизация населения является актуальной в течение всей жизни человека. Поэтому одной из главных целей, поставленных ВОЗ в плане стратегического развития иммунизации, стало предоставление максимальной защиты всему населению планеты независимо от возраста [8]. В контексте этой стратегии одним из важных направлений, характеризующих развитие иммунизации в современном обществе, является дальнейшее распространение вакцинации не только на детскую популяцию, но и на людей старшего возраста. На сегодняшний день охват взрослого населения большинством доступных вакцин остается крайне низким. При этом многие инфекционные заболевания, часть из которых могут быть профилактированы вакцинацией, способны приводить к формированию у взрослого населения длительной нетрудоспособности или сопровождаться жизнеугрожающими осложнениями. Исключительно опасны инфекции при наличии коморбидной патологии и иммунодефицитных состояний, особенно для людей пожилого и старческого возраста [9].

Эти и многие другие положения легли в основу стратегии ВОЗ «Иммунизация на протяжении всей жизни» [10]. В рамках данной стратегии создана программа «Ноль» по совместной разработке видения и стратегии иммунизации, планируемая к реализации в с 2021 г. по 2030 г. [11]. Данная стратегия подразумевает достижение 17 целей устойчивого развития популяции, большинство из которых требует дальнейшего расширения программ вакцинации и охвата населения профилактическими вакцинами.

Тем не менее важно отметить, что успех вакцинации определяется не только ее высокой эффективностью у конкретного человека, но и формированием популяционного иммунитета, значительно снижающего потенциальные риски передачи возбудителя инфекционной болезни [12].

Особую роль в формировании адекватного отношения к вакцинации играет врач. Именно

мнение врача для большинства людей, по результатам опросов населения, является наиболее авторитетным и зачастую решающим при определении позиции относительно вакцинации [13]. Правильно построенная беседа врача с пациентом или родителями ребенка помогает развеять страхи и прояснить сомнения относительно целесообразности вакцинации. Однако организовать в таком формате беседу сложно. Построение диалога с пациентом о вакцинации может в ряде случаев представлять трудность даже для опытного врача. Достичь успеха удастся только при условии, что врач достаточно хорошо знает различные аспекты вакцинологии и сможет их представить в доступной для понимания форме, что значительно облегчит общение с пациентом, сомневающимся в необходимости вакцинации.

Цель данной работы – освещение практических аспектов построения диалога с пациентами, сомневающимися в вакцинации.

Принципы построения успешного диалога о вакцинации

В основе успешной коммуникации врача с пациентом по вопросам профилактической иммунизации, в равной степени, как и в других сферах его профессиональной компетенции, лежит способность построить доверительный доброжелательный диалог с пациентом. Создание подобной доверительной атмосферы возможно при соблюдении ряда условий.

Во-первых, при построении разговора врач должен проявлять уверенность и компетентность в освещаемых им медицинских вопросах. Основой для этого служит постоянная обновляемость знаний в вопросах вакцинации, а также формирование у врача фундаментальных представлений о механизмах поствакцинального иммунитета, составе вакцин, Календаре профилактических прививок, основаниях для медицинского отвода от иммунизации и ряде других важных понятий.

Беседа должна проходить в спокойной уравновешенной атмосфере без излишних проявлений эмоций. Распространенной ошибкой при построении диалога является негативная, порой резкая реакция врача на сомнения в необходимости вакцинации человека, пришедшего к нему на прием. Подобным образом врач еще больше отдаляет пациента от принятия взвешенных логичных решений, усиливая его страхи и опасения.

Оптимальным форматом коммуникации между пациентом и врачом служит модель, когда врач последовательно, четко и лаконично отвечает на вопросы, задаваемые ему пациентом. Отвечая на вопросы, врач должен предоставлять объективную истинную информацию, которая основывается на современных данных доказательной медицины. При этом следует избегать избыточного количества научных данных, сложных формулировок и не распространенных широко медицинских терминов.

Успешная коммуникация врача с пациентом по вопросам профилактической иммунизации требует от участников беседы нахождения в психологическом состоянии, способствующем принятию логичных, взвешенных, а не эмоциональных решений. Для объяснения принципов достижения подобного эффективного взаимодействия Э. Берн описал три состояния Эго, три нормальных психологических феномена человеческой личности: «родитель», «взрослый» и «дитя». Каждый из них отличается способом восприятия и переработки информации. Вступая в контакт с окружающей средой, человек всегда находится в одном из этих состояний. «Родитель» при принятии решения руководствуется правилами и нормами («как надо или не надо делать»). «Дитя» потворствует своим желаниям и потребностям («хочу и все»). И только состояние «взрослого человека» способствует осуществлению осознанного выбора. Задача врача заключается в том, чтобы во время беседы оставаться в позиции взрослого и вывести в эту же позицию своего собеседника. Среди практических приемов, которые отмечает Э. Берн, для создания коммуникации двух взрослых можно выделить две рекомендации. Во время беседы преимущественно смотреть в глаза партнеру (позиция «взрослого») и ни в коем случае нельзя смотреть вниз (позиция «дитя»). В ответ на эмоциональное восклицание или вопрос пациента – согласиться с ним, а потом задать ответный уточняющий вопрос, направленный на поиск конструктивного решения самим пациентом.

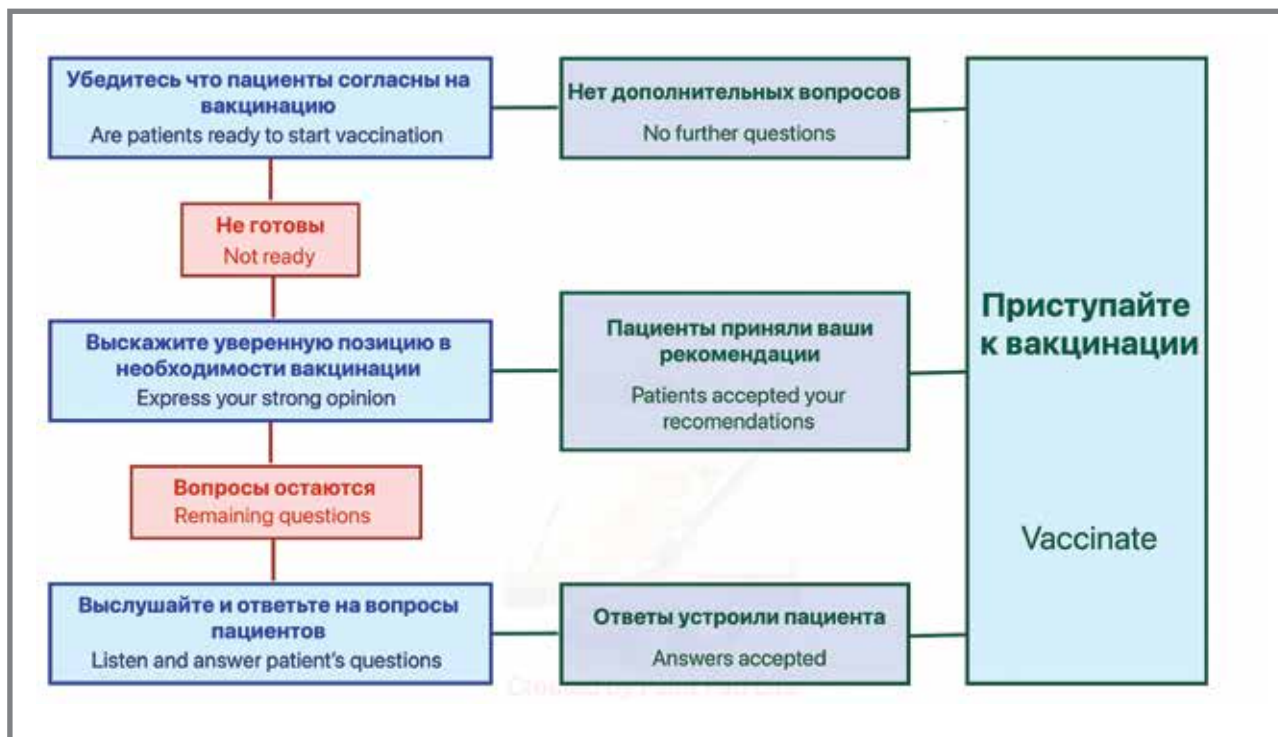
Помимо оценки состояния готовности к психологической коммуникации при построении беседы очень важно определить позицию пациента и его представителей в отношении вакцинации. Условно пациентов можно разделить на несколько групп: «сторонники вакцинации», «сомневающиеся» и «противники вакцинации».

В случае готовности пациента или его родителей к проведению вакцинации (сторонники вакцинации) врачу не стоит самостоятельно акцентировать внимание на вопросах целесообразности вакцинации, действуя в рамках правила: «Чтобы о вакцинах говорить лучше, нам следует говорить о них меньше!».

Если пациенты отказываются от вакцинации, высказывая сомнения или отмечая те или иные опасения, рекомендуется спокойно высказать свою уверенность в необходимости вакцинации. В качестве примера можно отметить несколько формулировок: «Я настоятельно рекомендую вашему ребенку сделать эти прививки сегодня!», «Эти прививки очень важны для его защиты от серьезных заболеваний!», «Я убежден, что вакцины безопасны, и прививаю своих детей по графику!».

В повседневной деятельности целесообразно выбрать собственные словосочетания, максимально подходящие под стиль и манеру своей речи.

Рисунок 1. Схема построения беседы при подготовке к проведению вакцинации (адаптировано с изменениями) [14]
 Figure 1. Scheme of constructing a conversation in preparation for vaccination. (adapted with changes) [14].



Однако стоит отметить, что в ряде случаев при неточности формулировки эффект от подобного высказывания может измениться вплоть до негативного. В частности, рекомендуется избегать высказываний, содержащих «пугающие словосочетания»: «Если мы сегодня сделаем эту вакцину, то сразу «убьем двух зайцев!», «От этого еще никто не умирал!».

В том случае, если после высказанного врачом мнения о целесообразности вакцинации у пациента остаются сомнения, уместным будет продолжить диалог, выслушав и ответив на вопросы, беспокоящие пациента и вызывающие его недоверие к вакцинации.

Если пациент категорически отказывается от вакцинации (активный противник вакцинации), в большинстве случаев целесообразно избегать активных споров. Добиться кардинального изменения точки зрения в подобной ситуации не удастся. Разумной тактикой врача было бы корректно и четко обозначить свою твердую позицию относительно целесообразности вакцинации и указать возможные источники информации о профилактических прививках в общедоступных источниках. Информация для пациентов о вакцинации представлена в интернете на сайтах ВОЗ, Роспотребнадзора и ряде других. Это позволит как сохранить время и силы врача, так и оставит возможность для продолжения беседы с пациентом в последующем, когда он ознакомится с предложенной информацией.

Причины недоверия пациентов к вакцинации

Несмотря на то, что количество людей, активно отрицающих целесообразность вакцинации,

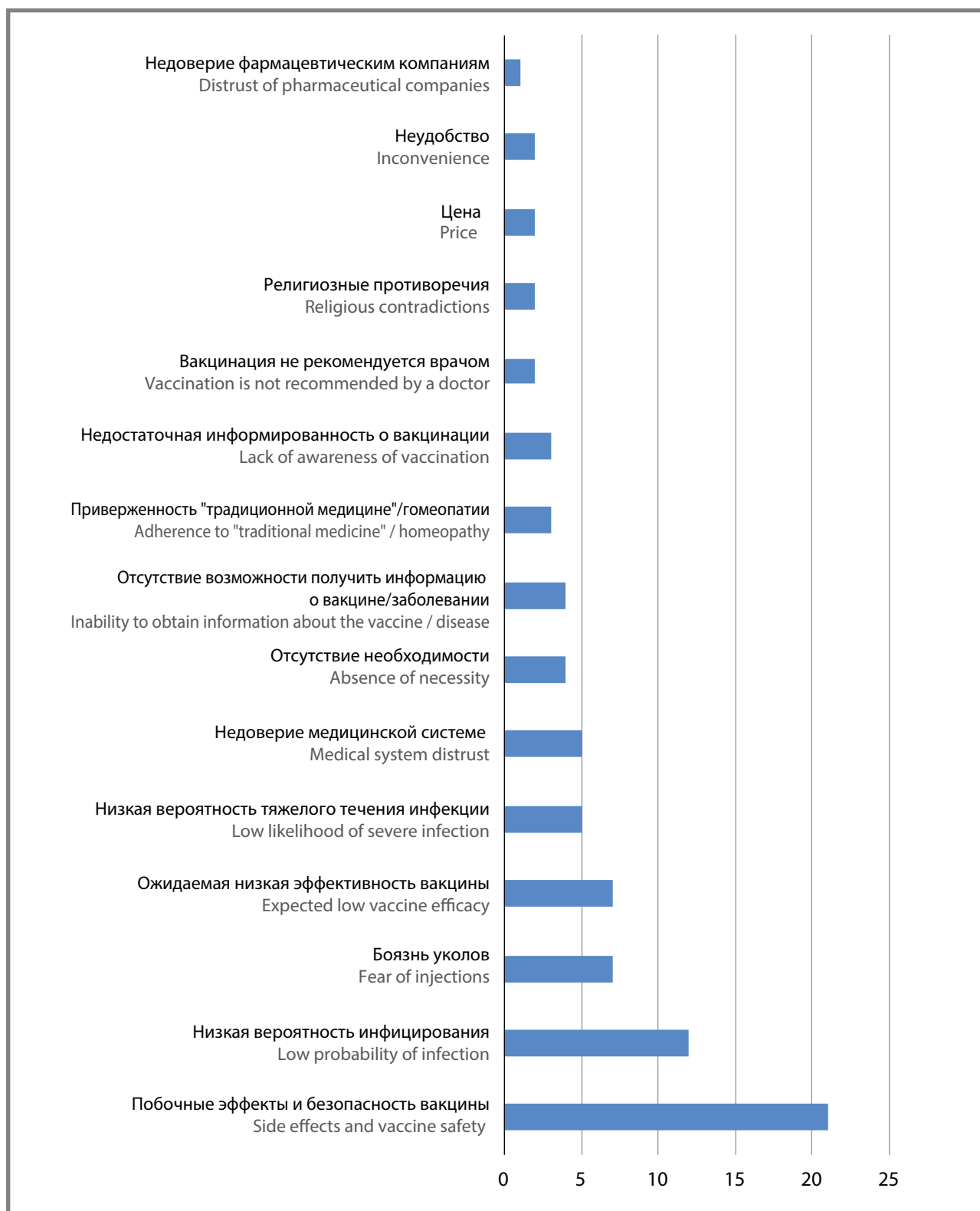
относительно невелико, в последнее время растет число тех, кто демонстрирует возрастающую настороженность в отношении вакцин. Среди возможных причин наиболее часто выделяют три фактора: дефицит объективной информации, недоверие к медицине в целом и возрастающее влияние антивакцинального движения.

Понимание источника сомнений пациента позволяет врачу быть более убедительным при предоставлении пациенту собственных контраргументов.

Ряд исследований показал, что решение родителей избегать иммунизации своих детей является комплексным и многофакторным. В нескольких недавно опубликованных обзорах изучены факторы, связанные с принятием или отказом от вакцинации родителями [15]. Наиболее частые причины отказа от вакцинации представлены на рисунке 2.

Появление суждений, отрицающих целесообразность вакцинации, произошло практически одновременно с разработкой и внедрением первых вакцин от инфекционных заболеваний. Однако только интернет и социальные сети сформировали более сильное, чем когда-либо антивакцинальное движение, увеличившее свое влияние на многих родителей и пациентов [16]. И, как итог, несмотря на значительные усилия, в полной мере эффективно противодействовать данным течениям общественному здравоохранению не удалось [17]. Большинство специалистов сходятся во мнении, что использование привычных стратегий просветительской деятельности в отношении вакцинации не позволяет в полной мере компенсировать

Рисунок 2. Частые причины отказа от вакцинации (адаптировано с изменениями) [5]
Figure 2. Common reasons for refusing to vaccinate. (adapted with changes) [5]



большое количество поступающей информации из социальных сетей. Одним из способов адаптации системы здравоохранения к данной ситуации служит готовность оперативного предоставления официальных комментариев ведущих специалистов по любым вопросам и происшествиям, освещаемым в средствах массовой информации, интернете

и социальных сетях. Это позволяет избежать спекуляции, искажения фактов и избыточного негативного внимания к событиям, связанным с темой вакцинопрофилактики.

В качестве основного инструмента воздействия на людей антивакцинальное движение использует псевдонаучные логические объяснения

и апелляцию к риторическим аргументам. Во многих отношениях «антивакцинаторство» можно рассматривать как часть более широкого явления «дениализм» или «использование риторических аргументов для создания видимости предметных научных споров там, где их нет» [18]. Конечной целью данного подхода является отклонение или оспаривание предложения, по которому существует общепризнанный научный консенсус [19]. Применяясь в самых разных областях науки и медицины, дениализм опирается на схожие аргументы, такие как «теория заговора», использование фальшивых экспертов, избирательный отбор подтверждающих гипотезу ложных доказательств, создание невозможных ожиданий относительно результатов исследования или использование логических ошибок [20].

Использование сторонниками антивакцинального движения приемов дениализма снижает доказательную силу научных данных. Примером может служить смена доминирующей дискредитирующей гипотезы относительно связи с развитием аутизма комбинированной вакцины против кори, эпидемического паротита и краснухи. После многократного опровержения псевдонаучной публикации Энди Уэйкфилда о связи коревого компонента данной вакцины с развитием аутизма гипотеза была перестроена, и в качестве причины стали рассматривать химические адъюванты, входящие в состав данной вакцины [21].

В ряде случаев аргументы сторонников антивакцинального движения убедительны для родителей, поскольку они просты для понимания и дают объяснения причин болезней, которые наука и медицина еще не полностью объяснили.

Еще одним фактором, повышающим недоверие к вакцинации, является так называемое «предубежденное бездействие»: во многих исследованиях было показано, что люди больше значения придают риску поствакцинальных осложнений, чем риску заболеть, особенно если случаи управляемой инфекции редки [22].

Для большей убедительности сторонники антивакцинального движения апеллируют к эмоциям, рассказывая личные истории родителей, которые твердо уверены, что вакцинация нанесла их ребенку серьезный вред. Доказательства и статистический расчет вероятностей, используемые в общественном здравоохранении, оказываются для родителей и пациентов менее значимым, чем эмоциональное потрясение от рассказанных непроверенных историй. Важно также отметить, что, принимая решение, родители чаще думают не о популяционном риске, а риске именно для своего ребенка: «Что означает этот риск для моей семьи и меня? Я не хочу, чтобы мой ребенок был этим единственным из десятков или сотен тысяч» [23].

Пациент при принятии решения о вакцинации руководствуется различными доводами и аргументами. Многие из аргументов противников

вакцинации относятся к эмоциональной сфере принятия решения и более просты для понимания. Однако знание этих аргументов врачом, вступающим в диалог с пациентом о вакцинации, позволяет найти не менее действенные доводы, способные переубедить пациента.

Построение диалога с пациентами

У многих родителей не возникнет вопросов о вакцинах, если в начале диалога врач дает убедительную и уверенную рекомендацию вакцинировать ребенка. В том случае, если родители или пациент подвергают сомнению данную рекомендацию, важно понимать, что это не обязательно предопределяет их однозначный отказ от вакцинации. В ряде случаев это, наоборот, свидетельствует о высокой субъективной оценке надежности и значимости информации о вакцинах, которую представляет врач.

Несмотря на то, что беседа с каждым пациентом индивидуальна, многие вопросы и сомнения, касающиеся вакцинации, повторяются с большой частотой. Знание этих вопросов и готовность дать четко сформулированный ответ на них позволяет врачу не быть застигнутым врасплох, добиться максимальной убедительности и четкости и тем самым развеять сомнения пациента.

Далее приведены примеры наиболее частых вопросов и ответов при ведении диалога с пациентами о вакцинации, а также краткие уточнения и разъяснения.

Пациент (П): *Вакцины безопасны для моего ребенка? Они эффективны?*

Врач (В): *Безусловно. Большое количество детей каждый год получают прививки. В нашей стране и во всем мире существует развитая система контроля, которая обеспечивает максимальную безопасность всех вакцин. Вакцина проходит серьезную проверку как на этапе ее разработки, оценки безопасности и эффективности, так и на этапе ее производства, транспортировки и применения в медицинских учреждениях.*

В ряде случаев, при формировании взаимной симпатии на предшествующих этапах беседы, уместно обратиться к личному мнению врача, его личному отношению к вакцинации членов его семьи: «Лично я для членов своей семьи использую все доступные вакцины, чтобы безопасно и своевременно их защитить!».

Доказательством пользы и эффективности вакцинации является снижение заболеваемости инфекцией или полная ее ликвидация, как это произошло во всем мире с натуральной оспой к 1980 г. или с полиомиелитом в европейских странах.

Большинство заболеваний, профилактируемых вакцинацией, после введения иммунизации регистрируются на крайне низком уровне (табл. 1).

П: *Какие побочные эффекты есть у вакцин?*

В: *Вакцинация является безопасным и эффективным средством защиты от большинства*

Таблица 1. Число случаев инфекционных заболеваний, профилактируемых вакцинацией, в России в исторической перспективе [24].

Table 1. The number of cases of vaccine-preventable infections in Russia in a historical perspective

Инфекционное заболевание Infection	«Довакцинальный период» Time before vaccination		Число новых случаев в 2018 г. Number of new cases in 2018	Изменение, коэффициент Ratio
	Число случаев Number of cases	Год исследования The year of the research		
Дифтерия Diphtheria	349 866	1913	3	>10 000
Коклюш Pertussis	557 878	1958	10 421	53,5
Корь Measles	1 401 876	1962	2 538	552,4
Краснуха Rubella	484 987	1986	5	>10 000
Эпидемический паротит Mumps	757 964	1964	443	1711,0
Полиомиелит Polio	13 492	1958	0	–
Столбняк Tetanus	1043	1955	0	–
Гепатит А Hepatitis A	401 308	1983	4 165	96,4
Гепатит В Hepatitis B	64 140	1999	993	64,6
Ветряная оспа* Varicella	606 410	2000	837 829	0,7

Примечание: *Вакцина не включена в Национальный календарь профилактических прививок, что объясняет сохраняющуюся высокую частоту регистрации заболевания.

Note: *The vaccine is not included in the National Immunization Program. This explains the continuing frequent detection of infection.

наиболее опасных инфекционных болезней. Иногда отмечается небольшое покраснение в месте инъекции, незначительный дискомфорт или умеренная лихорадка. Эти симптомы могут сохраняться несколько дней и легко уходят при назначении лекарств. Риски поствакцинальных осложнений чрезвычайно малы и абсолютно несопоставимы с вредом здоровью, который наносят инфекции.

Важно избежать полного отрицания побочных эффектов вакцин. Подобная позиция врача создаст у пациента ощущение, что от него утаивают важную информацию, и это подрывает доверие к врачу и к иммунизации в целом. В ряде случаев уместно поделиться своим собственным опытом отсутствия серьезных побочных эффектов от вакцинации, а также дать четкие указания последовательности действий в случае, если пациента будет что-то беспокоить или вызывать сомнения в поствакцинальный период. Важно также отметить, что описанные в ответе врача симптомы являются признаками нормальной реакции, которая может развиться после прививки, и должны быть озвучены врачом, чтобы успокоить пациента и сформировать правильное отношение к оценке своего состояния в поствакцинальный период.

В случае возникновения дополнительных вопросов может быть целесообразно привести официальные данные о частоте возможных серьезных побочных эффектов (табл. 2), и проинструктировать пациента, как действовать в случае подозрения на их развитие.

П: Могут ли вакцины перегрузить иммунную систему ребенка?

В: Нет. Вакцины активно помогают детям бороться с инфекционными болезнями. Их действие обуславливается введением небольшого количества антигенов возбудителя. Антигены – это маленькие частички возбудителя, которые тренируют иммунную систему ребенка. Количество антигенов, содержащихся в вакцине, несопоставимо мало по сравнению с количеством антигенов, с которыми ваш ребенок сталкивается ежедневно в быту.

Если принять за истину, что вакцинные антигены снижают иммунитет, то как же тогда должны снижать иммунитет вызывающие болезнь живые вирусы и бактерии. В то же время многие инфекционные болезни, от которых существуют вакцины, могут приводить к тяжелым последствиям или даже смерти.

При необходимости к ответу можно добавить, что ни для одного из веществ, входящих в состав

Таблица 2. Частота серьезных побочных эффектов в популяции на фоне введения вакцин и лекарственных препаратов [25].**Table 2. Frequency of serious adverse events in the population with vaccines and drugs**

Состояние Adverse events	Распространенность в популяции Prevalence in the population	Связанные с вакцинами Adverse events related to vaccines	Связанные с лекарственными средствами Adverse events related to medicines
Анафилактический шок Anaphylactic shock	1–3 на 10 000 1–3 per 10 000	1 на 1 000 000 доз 1 per 1 000 000 doses	Антибактериальные препараты – 1 на 5000 доз. РГ-контрастные вещества – 0,9 на 100 000 доз. Antibiotics – 1 per 5 000 doses. X-ray contrast agents – 0,9 per 100 000 doses
Фебрильные судороги Febrile seizures	2–4% детей 2–4 лет 2-4% of children of 2 to 4 years	1 на 3000 - 15 000 1 per 3000 – 15 000	Пенициллин 2-20%, Цефалоспори- ны 3-17% (в/в). Penicillin 2-20% Cephalosporins 3-17% (IV)
Афебрильные судороги Afebrile seizures	50 на 100 000 50 per 100 000		
Тромбоцитопения Thrombocytopenia	Не известна Unknown	1 на 40 000 доз* 1 per 40 000 doses*	бисептол, интерфероны, антибио- тики – до 25% всех госпитализиро- ванных пациентов Co-trimoxazole, interferons, antibiotics – up to 25% of all hospitalized patients

Примечание: *Вакцина против кори, паротита, краснухи.
Note: *Measles, mumps, and rubella vaccine.

вакцины, не доказано угнетающего действия на иммунитет в дозах, применяемых в вакцинах. Более того, некоторые из веществ, добавляемых в вакцины (адьюванты), способствуют повышению ее иммуногенности за счет более мощного иммунного ответа.

Истинное угнетение иммунитета происходит при инфекционных болезнях (корь, грипп, ветряная оспа, пневмококк). Даже при использовании живых вакцин вакцинные вирусы лишены способности длительно размножаться в отличие от естественных вирусов.

Подобный вопрос часто задают пациенты при введении комплексных вакцин. В данном контексте к ответу важно добавить, что в этом случае не происходит перегрузки иммунной системы, но сокращается число инъекций и количество визитов в медицинское учреждение.

П: У моего ребенка и так сильный врожденный иммунитет. Зачем ему дополнительно вакцинироваться? Разве естественная защита не лучше?

В: Высокое качество жизни, гигиена, витамины, доступность здравоохранения не могут в полной мере обеспечить должного уровня защиты от инфекций. Вакцинопрофилактика – самый эффективный способ борьбы с инфекционными болезнями за счет формирования специфического приобретенного иммунитета. Приобретенный пассивный иммунитет, обусловленный материнскими антителами при условии, что мама вакцинировалась, не стоек, так как материнские антитела в организме ребенка остаются относительно непродолжительное время. Более того, для многих

инфекционных болезней нет эффективных препаратов, уничтожающих возбудитель.

Стоит поставить пациента в известность, что все инфекции, которые можно предотвратить с помощью вакцинации, по-прежнему существуют как в нашей стране, так и в других странах мира. Если у пациента остаются сомнения в их актуальности, целесообразным может быть приведение клинических примеров из собственной практики или из практики коллег, показывающих риски длительного нахождения в больнице, тяжелого, иногда жизнеугрожающего течения болезни и тяжелых постинфекционных осложнений. Важно также подчеркнуть, что актуальность профилактики многих инфекций сохраняется даже при нахождении пациента в эпидемиологически относительно благоприятном регионе. Риск заражения определяет не только возможность контакта с источником инфекции во время путешествий по своей стране или в зарубежные страны, но и при вероятных контактах с людьми, недавно прибывшими из регионов с большим количеством случаев диагностированных инфекционных заболеваний. В мире постоянно возникают вспышки инфекций по различным причинам (снижение охвата прививками, иммиграция, др.). Это подтверждается вспышками дифтерии в России в 1990-е гг., полиомиелита в Таджикистане в 2010 г., кори в европейском регионе с 2008 г. При некоторых инфекциях (ветряная оспа, ротавирусная инфекция) недостаточный охват прививками (наша страна не исключение) привел к росту заболеваемости (табл. 1).

П: Я не хочу вакцинироваться «плохими» вакцинами, а хороших сейчас нет в вашем центре!

В: Все вакцины, допущенные к применению в России, прошли большое количество клинических испытаний и доказали свою эффективность и безопасность.

В ряде случаев пациенты могут интересоваться личным мнением врача в отношении выбора вакцин, производимых разными фармацевтическими компаниями и в разных странах. С позиции биомедицинской этики при прямом вопросе пациента врач, безусловно, имеет право отдавать предпочтение одной из вакцин, которую считает наиболее знакомой, безопасной и эффективной. Одновременно с этим представляется неуместным в данном контексте негативно высказываться о других вакцинах, так как это ставит под сомнение легитимность их допуска к практическому использованию, значимость процессов контроля за безопасностью и эффективностью и, как итог, подрывает доверие к вакцинации в целом.

П: Вакцины содержат опасные химические соединения?

В: Количество дополнительных веществ в вакцине не превышает физиологических норм! Ни для одного из веществ в дозах, входящих в состав вакцины, не доказано угнетающего действия. Более того, некоторые из этих веществ – «адъюванты» добавляют в вакцину для повышения ее иммуногенности.

Стоит отметить, что многие пациенты в настоящее время обладают глубокими знаниями о составе вакцин и действии их компонентов. Данная информация широко доступна в интернете и часто подлежит ошибочной интерпретации сторонниками антивакцинального движения.

Наиболее часто вопросы касаются соединений алюминия и ртути. В частности, гидроксид алюминия и метафосфат алюминия входят в состав многих вакцин в качестве адъювантов. Оба соединения почти нерастворимы и не ионизируются в водных растворах, а их гели структурированы в частицы, которые пассивно не проникают в лимфатические и кровеносные капилляры. Они обеспечивают депонирование антигена в месте инъекции и стимулируют местный иммунитет. В качестве аргумента можно также отметить, что наиболее используемый в качестве адъюванта гидроксид алюминия применяется в медицине в составе лекарственных препаратов группы антацидов, а вся опасность алюминия связана с его растворимыми солями, которые не используются в вакцинах и не могут образовываться при введении в ткани гидроксида алюминия или метафосфата алюминия. Алюминий также является самым распространенным из всех металлов в природе и в значительно больших количествах, чем в вакцинах, накапливается в растительной пище (яблоки, цветная капуста, морковь, помидоры).

Ртутьсодержащее соединение тиомерсал (торговое название мертиолят, содержит этилртуть) применяют в качестве антисептического

и противогрибкового средства. Он используется в качестве консерванта в вакцинах, препаратах иммуноглобулина, кожных тестах на антигены, противоядиях, офтальмологических и назальных препаратах, а также в чернилах для татуировки. В биологических объектах ртуть находится в форме метилртути, которая обладает липофильностью и кумулируется. Ртуть выявляется в количествах, превышающих безопасный уровень, в некоторых препаратах аюрведической, традиционной китайской и тибетской медицины; соединения ртути используются в гомеопатии. В вакцинных препаратах применяют этилртуть – соединение ртути, не обладающее свойством биоаккумуляции, в отличие от метилртути и диметилртути.

П: Почему мы начинаем прививать детей так рано? Как вы относитесь к тому, чтобы привить ребенка попозже, когда он окрепнет?

В: Мы начинаем вакцинировать детей в раннем возрасте, потому что именно в этот период они наиболее подвержены распространенным инфекционным болезням. У маленьких детей самый высокий риск того, что инфекция может протекать тяжело, с опасными осложнениями, которые могут привести к госпитализации и даже смерти.

П: Зачем делать несколько прививок против одной и той же инфекции?

В: Несколько прививок обеспечивают наилучшую защиту от инфекции. В зависимости от вакцины может потребоваться одна прививка для того, чтобы иммунитет был достаточно сильным и сохранялся максимально длительное время.

П: Каждый отвечает за себя и своего ребенка! Почему нужно заботиться о коллективном иммунитете?

В: Формируя коллективный иммунитет, мы защищаем людей, которые в силу различных причин не могут быть привиты (маленькие дети, не достигшие еще возраста вакцинации, взрослые и дети с противопоказаниями к прививкам, очень пожилые люди).

Участвуя в формировании коллективного иммунитета сейчас, мы заботимся о собственном будущем и будущем наших детей! Защита самых младших и пожилых членов вашей семьи прямо зависит от иммунной прослойки в вашей семье!

Заключение

Подводя итог, стоит отметить несколько важных моментов, определяющих успешность построения диалога с пациентом о вакцинации:

- Максимальной убедительности удастся добиться врачу, если мысли высказываются в доступной форме, понятным для пациента языком и повторяются многократно.
- При принятии решения о вакцинации родителями пациента значимость данных научных исследований не является абсолютной и порой уступает более простым и эмоционально значимым аргументам.

- Одним из важных аргументов для принятия решения о вакцинации может стать личный пример врача (вакцинировали бы вы своего ребенка?).
- Приведение клинических примеров позволяет не только показать пациенту высокую квалификацию врача, но и продемонстрировать актуальность инфекционных болезней, которые могут быть профилированы вакцинацией.
- Основой доверительной атмосферы при построении диалога с пациентом является уверенность и компетентность врача.
- Для того чтобы быть убедительным при ответах на вопросы пациента о вакцинации, целесообразно подготовить ответы на наиболее частые из них и жестко придерживаться выбранных формулировок.
- Недостаточно просто рассказать об эффектах вакцины – уважайте страхи и опасения пациентов.
- Чтобы убедить сомневающегося пациента в целесообразности, вакцинации необходима

единодушная убежденность всех сотрудников медицинского учреждения. Любые высказанные сомнения или опасения, особенно со стороны среднего и младшего медицинского персонала, могут оказаться более значимы, чем слова врача, и полностью подорвать доверие к вакцинации.

Важно также отметить, что далеко не всегда врачу удается преодолеть сомнения пациента или его родителей. Успех в диалоге может проявляться по-разному. Для некоторых родителей, которые отказываются делать прививки, успехом может быть согласие прийти на повторный прием после прочтения дополнительной информации, которую вы им предоставляете.

Таким образом, умение четко и уверенно построить диалог с пациентом о вакцинации является эффективным способом повышения приверженности населения рутинной иммунизации.

Литература

1. Smith J, Lipsitch M, Almond J.W. Vaccine production, distribution, access, and uptake. *The Lancet*. 2011. 378, N9789. P. 428–438.
2. Брико Н. И., Намазова-Баранова Л. С., Лобзин Ю. В. и др. Совершенствование мониторинга неблагоприятных событий поствакцинального периода (в порядке дискуссии). // *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2016. Т. 15, № 6. С. 95–100.
3. André F.E. Vaccinology: past achievements, present roadblocks and future promises. // *Vaccine*. 2003. Vol. 21, N 7. P. 593–595.
4. The United Nations Children's Fund (UNICEF). Immunization summary: a statistical reference containing data through 2013. Доступно на www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/Immunization_Summary_2013.pdf Ссылка активна на 13 Января 2021.
5. Omer S.B., Salmon D.A., Orenstein W.A., et al. Vaccine refusal, mandatory immunization, and the risks of vaccine-preventable diseases // *New England Journal of Medicine*. 2009. Vol. 360, N 19. P. 1981–1988.
6. Ruijs W.L., Hautvast J.L., van IJzendoorn G., et al. How orthodox protestant parents decide on the vaccination of their children: a qualitative study // *BMC public health*. 2012. Vol. 12, N 1. P. 1–11.
7. Leggiadro R.J. Vaccine Refusal, Mandatory Immunization, and the Risk of Vaccine-Preventable Diseases // *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2009. Vol. 28, N7. P. 613.
8. Kennedy A., LaVail K., Nowak G., et al. Confidence about vaccines in the United States: understanding parents' perceptions // *Health affairs*. 2011. Vol. 30, N6. P. 1151–1159.
9. MacDonald N., Mohsni E., Al-Mazrou Y., et al. Global vaccine action plan lessons learned I: Recommendations for the next decade // *Vaccine*. 2020. Vol. 38, N33. P. 5364–71.
10. World Health Organisation. Повестка дня в области иммунизации на период до 2030 г. Доступно по https://www.who.int/immunization/IA2030_draft_4_WHA_RU.pdf?ua=1. Ссылка активна на 18 Января 2021.
11. World Health Organisation. Developing together the vision and strategy for immunization 2021–2030. Доступно на: https://www.who.int/immunization/ia2030_Draft_Zero.pdf. Ссылка активна на 18 Января 2021.
12. Bechini A., Ninci A., Del Riccio M., et al. Impact of Influenza Vaccination on All-Cause Mortality and Hospitalization for Pneumonia in Adults and the Elderly with Diabetes: A Meta-Analysis of Observational Studies. // *Vaccines*. 2020. Vol.8, N2. P. 263.
13. Doherty M., Schmidt-Ott R., Santos J.I., et al. Vaccination of special populations: protecting the vulnerable // *Vaccine*. 2016. Vol.34,N52. P.6681–90.
14. Centers for Disease Control and Prevention. Provider Resources for Vaccine Conversations with Parents. Доступно на <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/conversations/talking-with-parents.html>. Ссылка активна на 12 Января 2021.
15. Janko M. Vaccination: a victim of its own success // *AMA Journal of Ethics*. 2012. Vol.14, N1P. 3–4.
16. Dredze M., Broniatowski D.A., Smith M.C., et al. Understanding vaccine refusal: why we need social media now // *American journal of preventive medicine*. 2016. Vol.50, N4. P.550–2.
17. Larson H.J., Cooper L.Z., Eskola J., et al. Addressing the vaccine confidence gap. // *The Lancet*. 2011. Vol. 378, N9790. P.526–35.
18. Diethelm P., McKee M. Denialism: what is it and how should scientists respond // *The European Journal of Public Health*. 2009. Vol. 19, N1. P. 2–4.
19. Poland G.A., Jacobson R.M. The clinician's guide to the anti-vaccinationists' galaxy // *Human immunology*. 2012. Vol.73, N8. P. 859–66.
20. Black S., Rappuoli R. A Crisis of Public Confidence in Vaccines. // *Science Translational Medicine*. 2010. Vol.2, N61. P. 1–7.
21. Kata A. A postmodern Pandora's box: anti-vaccination misinformation on the Internet. // *Vaccine*. 2010. Vol.28, N7. P.1709–16.
22. Offit P.A. *Deadly Choices: How the Anti-Vaccine Movement Threatens Us All 2010: Basic Books*. 2015.
23. Yaqub O., Castle-Clarke S., Sevdalis N., et al. Attitudes to vaccination: a critical review. // *Social science & medicine*. 2014. Vol.112: P.1–11.
24. Лобзин Ю., Рычкова С.В., Скрипченко Н. и др. Динамика инфекционной заболеваемости у детей в Российской Федерации в 2017-2018 годах. // *Медицина экстремальных ситуаций*. 2019. Т. 21 №3. С. 340–351.
25. Шамшева О. Поствакцинальные реакции и методы их предупреждения. // *Практика педиатра*. 2011. №3. 46–50.

References

1. Smith J, Lipsitch M, Almond J.W. Vaccine production, distribution, access, and uptake *The Lancet*. 2011; 378 (9789): p. 428–438. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60478-9.
2. Briko N, Namazova-Baranova L, Lobzin Y, et al. Improving the Monitoring of Adverse Events Following Immunization (in Order of Discussion). *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2016;15(6):95–100 (In Russ.).
3. André F.E. Vaccinology: past achievements, present roadblocks and future promises. *Vaccine*. 2003;21(7):593–595. doi: 10.1016/S0264-410X(02)00702-8.
4. The United Nations Children's Fund (UNICEF). Immunization summary: a statistical reference containing data through 2013. Available at: www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/Immunization_Summary_2013.pdf. Accessed: 13 January 2021.
5. Omer S, Salmon D, Orenstein W, et al. Vaccine refusal, mandatory immunization, and the risks of vaccine-preventable diseases. *New England Journal of Medicine*. 2009;360(19):1981–8. doi: 10.1056/NEJMs0806477.
6. Ruijs W, Hautvast J, van IJzendoorn G, et al. How orthodox protestant parents decide on the vaccination of their children: a qualitative study. *BMC public health*. 2012;12(1):1–11 doi:10.1186/1471-2458-12-408.
7. Leggiadro R. Vaccine Refusal, Mandatory Immunization, and the Risk of Vaccine-Preventable Diseases. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2009;28 (7): 613. doi: 10.1056/NEJMs0806477.
8. Kennedy A, LaVail K, Nowak G, et al. Confidence about vaccines in the United States: understanding parents' perceptions. *Health affairs*. 2011; 30(6):1151–59. doi: 10.1056/NEJMs0806477.
9. MacDonald N, Mohsni E, Al-Mazrou Y, et al. Global vaccine action plan lessons learned I: Recommendations for the next decade. *Vaccine*. 2020; 38(33):5364–71. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.05.003.
10. World Health Organisation. The 2030 Immunization Agenda. Available at:https://www.who.int/immunization/IA2030_draft_4_WHA_RU.pdf?ua=1. Accessed: 18 January 2021.

11. World Health Organisation. *Developing together the vision and strategy for immunization 2021-2030*. Available at: https://www.who.int/immunization/ia2030_Draft_Zero.pdf. Accessed: 18 January 2021.
12. Bechini A, Ninci A, Del Riccio M, et al. *Impact of Influenza Vaccination on All-Cause Mortality and Hospitalization for Pneumonia in Adults and the Elderly with Diabetes: A Meta-Analysis of Observational Studies*. *Vaccines*. 2020;8(2):263. doi: 10.3390/vaccines8020263.
13. Doherty M, Schmidt-Ott R, Santos J, et al. *Vaccination of special populations: protecting the vulnerable*. *Vaccine*. 2016;34(52):6681–90. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.11.015.
14. Centers for Disease Control and Prevention. *Provider Resources for Vaccine Conversations with Parents*. Available at: <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/conversations/talking-with-parents.html>. Accessed: 12 January 2021.
15. Janko M. *Vaccination: a victim of its own success*. *AMA Journal of Ethics*. 2012; 14(1):3–4. doi: 10.1001/virtualmentor.2012.14.1.fred1-1201.
16. Dredze M, Broniatowski D, Smith M, et al. *Understanding vaccine refusal: why we need social media now*. *American journal of preventive medicine*. 2016;50(4): 550–2. doi: 10.1016/j.amepre.2015.10.002
17. Larson H, Cooper L, Eskola J, et al. *Addressing the vaccine confidence gap*. *The Lancet*. 2011; 378(9790): 526–35. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60678-8.
18. Diethelm P, McKee M. *Denialism: what is it and how should scientists respond*. *The European Journal of Public Health*. 2009; 19(1):2–4. doi: 10.1093/eurpub/ckn139
19. Poland G, Jacobson R. *The clinician's guide to the anti-vaccinationists' galaxy*. *Human immunology*. 2012; 73(8):859–66. doi: 10.1016/j.humimm.2012.03.014/
20. Black S, Rappuoli R. *A Crisis of Public Confidence in Vaccines*. *Science Translational Medicine*. 2010; 2(61):1–7. doi: 10.1126/scitranslmed.3001738
21. Kata A. *A postmodern Pandora's box: anti-vaccination misinformation on the Internet*. *Vaccine*. 2010; 28(7):1709–16. doi: 10.1016/j.vaccine.2009.12.022
22. Offit P. *Deadly Choices: How the Anti-Vaccine Movement Threatens Us All 2010*. *Basic Books*. 2015.
23. Yaqub O, Castle-Clarke S, Sevdalis N, et al. *Attitudes to vaccination: a critical review*. *Social science & medicine*. 2014; 112: 1–11. doi: 10.1016/j.socscimed.2014.04.018
24. Lobzin Y, Rychkova S, Skripchenko, et al. *dynamics of infectious morbidity rate in children in the russian federation for the period of 2017–2018*. *Meditsina ekstremal'nykh situatsiy (Medicine of Extreme Situations, Russian Journal)*. 2019; 21(3):340–350 (In Russ.).
25. Shamsheva O. *Postvaccinal'nye reakcii i metody ih preduprezhdeniya*. *Praktika pediatria*. 2011; 3: 46–50. (In Russ.).

Об авторах

- **Константин Дмитриевич Ермоленко** – к. м. н., научный сотрудник отдела кишечных инфекций Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 9. +7 (952) 371-28-80. ermolenko.kd@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6999-8524>.
- **Сусанна Михайловна Харит** – д. м. н., профессор, руководитель отдела профилактики инфекционных заболеваний Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; главный внештатный специалист по вакцинопрофилактике городского Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга; профессор кафедры инфекционных заболеваний у детей Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета. +7 (812) 234-57-59. kharit-s@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2371-2460>.
- **Анна Александровна Рулева** – к. м. н., научный сотрудник отдела профилактики инфекционных заболеваний Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, Санкт-Петербург; ассистент кафедры инфекционных заболеваний у детей Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета. +7 (812) 234-57-59. ruleanna@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5888-6313>.
- **Любовь Юрьевна Дроздова** – к. м. н., руководитель лаборатории поликлинической терапии Национального медицинского исследовательского центра терапии и профилактической медицины; главный внештатный специалист по профилактической медицине Минздрава России. +7 (916) 613-74-16. lydrozdova@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4529-3308>.

Поступила: 10.02.2021. Принята к печати: 22.02.2021.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Konstantin D. Ermolenko** – Cand. Sci. (Med.), scientific researcher department of Intestinal Infections of Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, St. Petersburg, Russia. +7 (952) 371-28-80. ermolenko.kd@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6999-8524>.
- **Susanna M. Kharit** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Prevention of Infectious Diseases of Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Chief Specialist for Vaccine Prevention of the City Health Committee of St. Petersburg; Professor of the Department of Infectious Diseases in Children. +7 (812) 234-57-59. kharit-s@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2371-2460>.
- **Anna A. Ruleva** – Cand. Sci. (Med.), scientific researcher of the Department of Prevention of Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, St. Petersburg, Russia; Assistant of the Department of Infectious Diseases in Children. +7 (812) 234-57-59. ruleanna@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5888-6313>.
- **Lyubov Yu. Drozdova** – Cand. Sci. (Med.), Head of the Polyclinic Therapy Laboratory at the National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation, Chief Specialist in Preventive Medicine of the Ministry of Health of Russia. 7 (916) 613-74-16. lydrozdova@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4529-3308>.

Received: 10.02.2021. Accepted: 22.02.2021.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

ИНФОРМАЦИЯ РОСПОТРЕБНАДЗОРА

С начала пандемии в ЦНИИ эпидемиологии выполнено 2 миллиона тестов на COVID-19 Пресс-релиз от 29 Января 2021 г.

29 января текущего года сотрудниками лаборатории молекулярных методов ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора был выполнен 2000000 тест на новую коронавирусную инфекцию методом ПЦР.

Проведение массового тестирования, в которое институт включился в рамках выполнения распоряжения правительства РФ, помогло реализовать главный принцип противодействия эпидемии – «выявляй, разобщай, лечи» и обеспечить безопасность населения. Из 100 млн исследований, проведенных с начала пандемии в России, каждое пятидесятое сделано в ЦНИИ Эпидемиологии. Добиться таких достижений стало возможным благодаря самоотверженному труду всех сотрудников института.

С самого начала пандемии ЦНИИ Эпидемиологии принимает активное участие в борьбе с новой коронавирусной инфекцией. Уже в первые месяцы была разработана высокоточная тест-система, позволяющая обнаруживать РНК SARS-CoV-2 родственных коронавирусов. В конце прошлого года институт представил уникальную тест-систему

для количественного определения возбудителя новой коронавирусной инфекции методом ОТ-ПЦР.

В настоящее время учеными ЦНИИЭ разработаны и готовятся к регистрации новая тест-система, которая может выявлять вирус с мутациями, в частности «британский» штамм, а также тест для быстрого выявления SARS-CoV-2, основанный на технологии петлевой изотермической амплификации (сокр. LAMP, от англ. «Loop mediated isothermal AMplification»).

В апреле 2020 г. ЦНИИ Эпидемиологии стал официальным референс-центром по ПЦР-диагностике коронавирусной инфекции в Москве, решающим важнейшую эпидемиологическую задачу – выявление и раннюю изоляцию больных COVID-19. Проведенные за весь период пандемии 2 миллиона ПЦР-тестов свидетельствуют, что институт блестяще справился с поставленной перед ним задачей.

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



25 января на 84 году жизни скончался ученый, организатор отечественного здравоохранения и медицинской науки, государственный деятель, академик Российской академии медико-технических наук и Международной академии информатизации, член-корреспондент РАМН (2005, ныне РАН), главный государственный санитарный врач РСФСР (1990–1992), Главный государственный санитарный врач Российской Федерации (1992–1996), доктор медицинских наук, профессор (1999), заслуженный врач Российской Федерации (2002)

Евгений Николаевич БЕЛЯЕВ

Евгений Николаевич родился 22 октября 1937 г. в пос. Песковка Омутнинского района Кировской области. В 1961 г. окончил санитарно-гигиенический факультет Пермского государственного медицинского института. Работал помощником санитарного врача, санитарным врачом, заведующим отделом, заместителем главного врача Пермской областной санэпидстанции, главным врачом Пермской городской санэпидстанции, главным государственным санитарным врачом Пермской области (1975–1986 гг.), начальником Главного санэпидуправления Минздрава РСФСР (1986–1991 гг.), а в последующем заместителем министра – главным государственным санитарным врачом РСФСР. С июля 1991 г. по май 1996 г. Е.Н. Беляев – председатель Государственного комитета санитарно-эпидемиологического надзора РСФСР, Государственного комитета санитарно-эпидемиологического надзора при Президенте РСФСР, главный государственный санитарный врач РСФСР; председатель Государственного комитета санитарно-эпидемиологического надзора Российской Федерации, главный государственный санитарный врач Российской Федерации.

В 1996–2013 гг. Е. Н. Беляев возглавлял кафедру социальной гигиены и организации госсанэпидслужбы с курсом основ лабораторного дела Медико-профилактического факультета последипломного профессионального образования Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова (ныне Первый МГМУ им. И.М. Сеченова).

С именем Евгения Николаевича Беляева связаны одни из наиболее ярких страниц истории санитарно-эпидемиологической службы России, отмеченные проведением коренных реформ в области обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения в период глубоких политических, экономических и социальных преобразований, происходивших в стране в конце 80-х – начале 90-х гг. XX столетия.

Евгению Николаевичу Беляеву, учитывая его богатый практический опыт и высокий профессионализм, неоднократно доверялось возглавлять правительственные комиссии по расследованию и ликвидации чрезвычайных ситуаций на территории Российской Федерации, в том числе при эпидемических вспышках в Республике Калмыкия, Амурской, Волгоградской, Ростовской областях, эпидемии холеры в Дагестане, последствий аварии на Чернобыльской АЭС, землетрясения в г. Нефтегорске Сахалинской области, массовых заболеваний в Иркутске, Волгограде, Армавире, Мантурове. Являясь заместителем председателя Чрезвычайной противоэпидемической комиссии Совмина РСФСР (затем Санитарно-противоэпидемическая комиссия Правительства), Е.Н. Беляев координировал деятельность органов исполнительной власти для стабилизации санитарно-эпидемиологической обстановки в стране: на заседаниях ЧПК было рассмотрено более 70 вопросов, а по 60 были приняты нормативно-правовые акты Президента, Верховного Совета, Государственной Думы, Правительства Российской Федерации.

В 1996 г. Евгений Николаевич назначен главным врачом Российского республиканского информационно-аналитического центра – заместителем главного государственного санитарного врача России, позже стал советником главного врача по научным вопросам ФБУЗ «Федеральный центр гигиены и эпидемиологии» Роспотребнадзора.

Е.Н. Беляев – один из ведущих экспертов Российской Федерации в области организации и управления санитарно-эпидемиологической службой. Основные научные исследования Евгения Николаевича посвящены проблемам создания условий для формирования здоровья населения и влияния факторов окружающей среды с учетом климатических, национальных и социальных особенностей; разработке научных основ организации и управления санитарно-эпидемиологическим благополучием населения; вопросам питания и качества пищевых продуктов в системе социально-гигиенического мониторинга, продовольственной безопасности Российской Федерации.

Е. Н. Беляев был награжден многими государственными и ведомственными наградами: орденом «Знак Почета» (1971 г), четырьмя медалями «За доблестный труд в ознаменование 100-летия со дня рождения В.И. Ленина» (1970 г.), «За активное участие в гуманитарной деятельности и в связи с 50-летием ордена Ленина Союза обществ Красного креста и Красного полумесяца СССР» (1973 г.), «В память 850-летия Москвы» (1997), «За достигнутые успехи в развитии народного хозяйства» (1980 г.), значком «Отличнику здравоохранения» (1978 г.), почетными грамотами Правительства Российской Федерации (1987 и 2007 гг.), присвоено почетное звание «Заслуженный врач Российской Федерации» (2002), ведомственными наградами Роспотребнадзора.

Жизненный путь Евгения Николаевича был насыщен выдающимися достижениями, а мудрость и энергия, которые ему сопутствовали, вызывают восхищение. Его опыт и знания бесценны, но еще более ценным является пример человека. В своих воспоминаниях Евгений Николаевич писал: «В госсанэпидслужбе заложен огромный потенциал, который может многие проблемы профилактики решать уже сегодня на высоком научном и профессиональном уровне, имея в виду практическую ее деятельность».

**Для коллег Евгений Николаевич останется примером ученого, врача, гуманиста и друга! Евгений Николаевич вызывал чувство глубокого уважения и восхищения как чуткий, добрый, внимательный врач и человек, готовый всегда прийти на помощь.
Вечная память!**



04 февраля 2021 г. на 67 году ушел из жизни член-корреспондент РАН, профессор, доктор медицинских наук, заслуженный врач Российской Федерации, лауреат Премий Правительства Российской Федерации в области образования

Николай Николаевич ФИЛАТОВ

Николай Николаевич родился 28 мая 1954 г. в г. Северо-Задонске Тульской области. В 1977 г. окончил санитарно-гигиенический факультет Первого Московского медицинского института (ныне Сеченовский Университет).

После получения диплома три года работал врачом-эпидемиологом на судостроительном заводе в г. Комсомольске-на-Амуре. Вернувшись в Москву стал сотрудником санитарно-эпидемиологической станции Ленинского района. В 1988 г. получил назначение заведующим отделом эпидемиологии санитарно-эпидемиологической службы Москвы. В 1993 г. был избран на должность главы управления федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Москве, главного государственного санитарного врача по Москве.

За время руководства санитарной службой столицы и при непосредственном участии Николая Николаевича была сформирована эффективно действующая система социально-гигиенического мониторинга, обеспечивающая эпидемиологическое благополучие Москвы, а также сформирован и утвержден региональный календарь прививок, разработана и реализована стратегия сдерживания эпидемического роста заболеваемости острыми респираторными вирусными инфекциями, как комплекс целенаправленных профилактических мероприятий, включающий специфическую и неспецифическую профилактику. Под его руководством велись разработка и реализация концепции реформирования и совершенствования деятельности Госсанэпидслужбы Москвы, создание единой информационно-аналитической системы «Среда-здоровье». Также Николай Николаевич являлся разработчиком системы «ЭКОСТАН — система экологической оценки техногенного загрязнения окружающей среды и здоровья населения».

В 2012 г. профессор, доктор медицинских наук Филатов покинул пост главного санитарного врача Москвы и полностью посвятил себя науке, с которой, впрочем, никогда и не прерывал отношений. Он стал заместителем директора НИИ вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова, руководителем направления Института «Совершенствование методов эпиднадзора и профилактики социально значимых инфекционных и неинфекционных заболеваний».

Одним из последних проектов ученого стало внедрение в производство перспективного препарата, способного защитить людей от любого респираторного вируса, к которому относится и коронавирус. Принцип действия вакцины «Иммуновак» заключается в стимулировании врожденного иммунитета человека. Препарат прошел все клинические испытания, а его опытная партия несколько лет назад даже была произведена в одной из стран СНГ. Ученый также занимался проблемой безопасности врачей, работающих в «красной» зоне.

Профессор Филатов успешно сочетал научную работу с педагогической деятельностью, являлся заведующим кафедры эпидемиологии и современных технологий вакцинации Сеченовского Университета. Николай Николаевич читал ординаторам со всей страны лекции по организации эпидемиологического надзора, иммунопрофилактике и частной эпидемиологии отдельных болезней.

Н. Н. Филатов автор и соавтор 349 научных трудов, среди которых монографии, вузовские учебники и учебно-методические пособия.

Активная и плодотворная деятельность Заслуженного врача Российской Федерации Николая Николаевича Филатова отмечена многочисленными наградами, в частности, он дважды лауреат премии Правительства Российской Федерации и Кавалер ордена Дружбы.

Николай Николаевич был высококлассным профессионалом, что всегда находило отражение в его научной и практической деятельности, человеком целеустремленным, принципиальным, честным, неравнодушным к проблемам своего народа, своей страны.

Эта потеря невозможна.

Вечная память!

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)

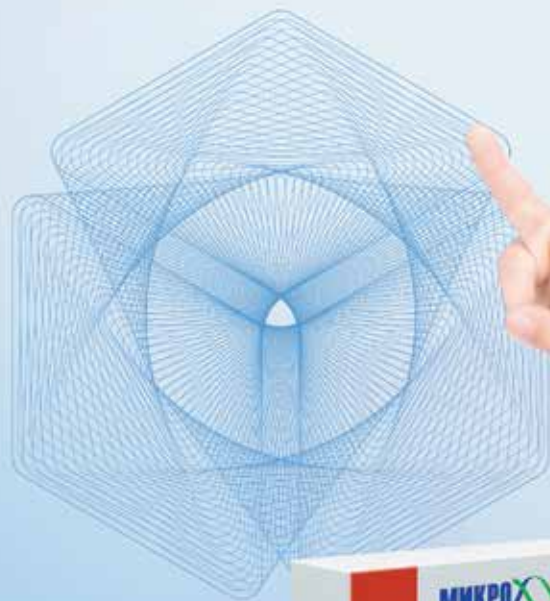
(ИНН налогоплательщика)

№

(номер лицевого счета (код) плательщика)

Единственная
отечественная вакцина*

ПРОТИВ КОРИ, КРАСНУХИ И ПАРОТИТА



ВАКТРИВИР®

- ОДНА ИНЪЕКЦИЯ ОТ ТРЕХ БОЛЕЗНЕЙ
- У БОЛЬШИНСТВА ПРИВИТЫХ ВАКЦИНАЛЬНЫЙ ПРОЦЕСС ПРОТЕКАЕТ
- БЕССИМПТОМНО
- ДЛЯ СНИЖЕНИЯ АЛЛЕРГЕННОСТИ ПРИ СОЗДАНИИ ВАКЦИНЫ
- ИСПОЛЬЗУЮТСЯ КУЛЬТУРЫ КЛЕТОК ЭМБРИОНОВ ЯПОНСКИХ ПЕРЕПЕЛОВ

Р № ЛП - 005859 от 17 октября 2019 года



Национальный
производитель
иммунобиологических
препаратов

АО «НПО «Микроген», 127473,
г. Москва, 2-й Волконский пер., д. 10
тел.: +7 495 790 77 73
факс: +7 495 783 88 04

www.microgen.ru
Лицензия № 00313-ЛС от 17.02.2020
Информационные материалы

Для лечебно-профилактических учреждений

* Все стадии производства лекарственного препарата находятся в России

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМА КОНСУЛЬТАЦИЯ СПЕЦИАЛИСТА

Сделайте шаг к защите от пневмококковой инфекции



Единственная пневмококковая конъюгированная вакцина для детей от 2 месяцев и взрослых всех возрастов*

*Краткая ИНСТРУКЦИЯ по применению лекарственного препарата ПРЕВЕНАР® 13

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: суспензия для внутримышечного введения. Вакцина Превенар® 13 представляет собой капсульные полисахариды 13 серотипов пневмококка: 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F, индивидуально конъюгированные с дифтерийным белком CRM₁₉₇ и адсорбированные на алюминия фосфате.

ОПИСАНИЕ

Гомогенная суспензия белого цвета.

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

— профилактика пневмококковых инфекций, включая инвазивные (в том числе менингит, бактериемию, сепсис, тяжелые пневмонии) и неинвазивные (внебольничные пневмонии и средние отиты) формы заболеваний, вызываемых *Streptococcus pneumoniae* серотипов 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F с 2-х месяцев жизни и далее без ограничения по возрасту;

— в рамках национального календаря профилактических прививок;

— у лиц групп повышенного риска развития пневмококковой инфекции.

Вакцинация проводится в рамках национального календаря профилактических прививок согласно утвержденным срокам, а также лицам групп риска по развитию пневмококковой инфекции: с иммунодефицитными состояниями, в т.ч. ВИЧ-инфекцией, онкологическими заболеваниями, получающим иммуносупрессивную терапию; с анатомической/функциональной аспленией; с установленным кохлеарным имплантом или планирующиеся на эту операцию; пациентам с подтеканием спинномозговой жидкости; с хроническими заболеваниями легких, сердечно-сосудистой системы, печени, почек и сахарным диабетом; больным бронхиальной астмой; недоношенным детям; лицам, находящимся в организованных коллективах (детские дома, интернаты, армейские коллективы); реконвалесцентам острого среднего отита, менингита, пневмонии; длительно и часто болеющим детям; пациентам, инфицированным микобактерией туберкулеза; всем лицам старше 50 лет; табакокурящим лицам.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

— повышенная чувствительность на предшествующее введение Превенар® 13 или Превенар® (в том числе, анафилактический шок, тяжелые генерализованные аллергические реакции);

— повышенная чувствительность к дифтерийному анатоксину и/или вспомогательным веществам;

— острые инфекционные или неинфекционные заболевания, обострения хронических заболеваний. Вакцинацию проводят после выздоровления или в период ремиссии.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Способ введения

Вакцину вводят в разовой дозе 0,5 мл внутримышечно. Детям первых лет жизни прививки проводят в верхне-наружную поверхность средней трети бедра, лицам старше 2-х лет — в дельтовидную мышцу плеча.

Перед применением шприц с вакциной Превенар® 13 необходимо хорошо встряхнуть до получения гомогенной суспензии. Не использовать, если при осмотре содержимого шприца выявляются инородные частицы, или содержимое выглядит иначе, чем в разделе «Описание» настоящей инструкции.

Не вводить Превенар® 13 внутрисосудисто и внутримышечно в асептичную область!

Если начата вакцинация Превенар® 13, рекомендуется завершить ее также вакциной Превенар® 13. При вынужденном увеличении интервала между инъекциями любого из приведенных выше курсов вакцинации введение дополнительных доз Превенар® 13 не требуется.

Схема вакцинации

Возраст начала вакцинации	Схема вакцинации	Интервалы и дозировка
2-6 мес	3+1 или 2+1	Индивидуальная иммунизация: 3 дозы с интервалом не менее 4 нед между введениями. Первую дозу можно вводить с 2-х мес. Ревакцинация однократно в 11-15 мес. Массовая иммунизация детей: 2 дозы с интервалом не менее 8 нед между введениями. Ревакцинация однократно в 11-15 мес.
7-11 мес	2+1	2 дозы с интервалом не менее 4 нед между введениями. Ревакцинация однократно на втором году жизни
12-23 мес	1+1	2 дозы с интервалом не менее 8 нед между введениями
2 года и старше	1	Однократно

Дети, ранее вакцинированные Превенар®

Вакцинация против пневмококковой инфекции, начатая 7-валентной вакциной Превенар®, может быть продолжена Превенар® 13 на любом этапе схемы иммунизации.

Лица в возрасте 18 лет и старше

Превенар® 13 вводится однократно. Необходимость ревакцинации Превенар® 13 не установлена. Решение об интервале между введениями вакцины Превенар® 13 и ППВ23 следует принимать в соответствии с официальными методическими рекомендациями.

Особые группы пациентов

У пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток рекомендуется серия иммунизации, состоящая из 4 доз препарата Превенар® 13 по 0,5 мл. Первая серия иммунизации состоит из введения трех доз препарата: первая доза вводится с третьей по шестой месяц после трансплантации. Интервал между введениями должен составлять 1 месяц. Ревакцинирующую дозу рекомендуется вводить через 6 месяцев после введения третьей дозы. Недоношенным детям рекомендуется четырехкратная вакцинация. Первая серия иммунизации состоит из 3-х доз. Первую дозу следует вводить в возрасте 2 месяцев независимо от массы тела ребенка, последующие дозы — с интервалом 1 месяц. Введение четвертой (бустерной) дозы рекомендуется в возрасте 12-15 месяцев.

Пожилые пациенты

Иммунногенность и безопасность вакцины Превенар® 13 подтверждены для пожилых пациентов.

Условия хранения и транспортирования

При температуре от 2 до 8° С. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте. Транспортировать при температуре от 2° С — 25° С. Не замораживать. Допускается транспортирование при температуре выше 2-8° С не более пяти дней.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года. Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

ПРЕДПРИЯТИЕ-ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

1. Пфайзер Айрланд Фармасьютикалз, Ирландия Грейндж Кастрл Бизнес-парк, Клондалкин, Дублин 22, Ирландия.
2. ООО «НПО Петровакс Фарм», Российская Федерация 142143, Московская область, г. Подольск, с. Покров, ул. Сосновая, д. 1

УПАКОВАНО:

ООО «НПО Петровакс Фарм», Российская Федерация, 142143, Московская область, г. Подольск, с. Покров, ул. Сосновая, д. 1.

ПРЕТЕНЗИИ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ НАПРАВЛЯТЬ ПО АДРЕСУ:

1. ООО «Пфайзер Инновации», 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С). Телефон: (495) 287-5000, факс: (495) 287-5300.
2. ООО «НПО Петровакс Фарм», Российская Федерация, 142143, Московская область, г. Подольск, с. Покров, ул. Сосновая, д. 1. Тел./факс: (495) 926-2107, e-mail: info@petrovax.ru
3. Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор): 109074, Москва, Славянская пл., д. 4, стр. 1. Тел.: (495) 698-4538; (499) 578-0230.



PP-PNA-RUS-0311 Июнь 2020
На правах рекламы

ООО «Пфайзер Инновации», Россия, 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С). Тел.: +7 (495) 287 50 00, факс: +7 (495) 287 53 00.

