

2021

ИЮЛЬ–АВГУСТ
JULY–AUGUST

Том 20, № 4

Vol. 20, No 4

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 (НП «НАСКИ»)

Общие особенности коронавирусной пандемии и пандемий гриппа и поверхностных белков их возбудителей. Параллели

4

Интерференция SARS-CoV-2 с другими возбудителями респираторных вирусных инфекций в период пандемии

28

Обнаружение в Российской Федерации устойчивого к ципрофлоксацину негруппируемого штамма *Neisseria meningitidis* клонального комплекса ST-175

49

Эпидемиологический анализ эффективности постэкспозиционной профилактики бешенства в Российской Федерации (2001–2018 гг.)

57

Бесклеточная коклюшная вакцина из антигенов свежевыделенных и вакцинного штаммов *Bordetella pertussis* с различными генотипическими характеристиками

68

12+



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФГАОУ ВО «ПЕРВЫЙ МГМУ им. И. М. СЕЧЕНОВА» (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)
НАЦИОНАЛЬНАЯ АССОЦИАЦИЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ПО КОНТРОЛЮ ИНФЕКЦИЙ,
СВЯЗАННЫХ С ОКАЗАНИЕМ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ (НП НАСКИ)



ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

**«АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
ПРОФИЛАКТИКИ ИНФЕКЦИОННЫХ
И НЕИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ:
ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ, ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ
И ГИГИЕНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ»**



НАСКИ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АССОЦИАЦИЯ СПЕЦИАЛИСТОВ
ПО КОНТРОЛЮ ИНФЕКЦИЙ

2021 М П

**ОКТАБРЯ
20-22
2021 ГОДА**

МОСКВА

КОНГРЕСС ЦЕНТР

Сеченовского университета
УЛ. ТРУБЕЦКАЯ 8

nasci@nasci.ru
 +7 (964) 836-18-56

[npnasci](https://www.instagram.com/npnasci)
 vk.com/np_nasci
 facebook.com/groups/npnasci

ОФФЛАЙН + ОНЛАЙН

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); 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)

Саардак А. М. – шеф-редактор

EPIDEMIOLOGY & VACCINAL PREVENTION Scientific and Practical Journal

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

DEPUTIE EDITOR-IN-CHIEF: Vasily G. Akimkin, the RAS Academician, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director of Federal Budget Institution of Science «Central Research Institute of Epidemiology» of Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing (Moscow, Russia)

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); Olga E. Ivanova, Dr. Sci. (Med.) (Moscow, Russia); Aidar A. Ishmuhametov, the RAS corresponding member, Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia); Natalia D. Kolomic, 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); Argy A. Totolian, the RAS Academician, Dr. Sci. (Med.), Professor (St. Petersburg, Russia)

A. M. Saardak – editor-in-chief.

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.epidemvac.ru. Полная версия журнала в электронном виде доступна на сайтах журнала и Российской электронной библиотеки (www.elibrary.ru). DOI: 10.31631/2073-3046. Журнал входит в Ulrich's Periodicals Directory, EBSCO, Scopus. 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.epidemvac.ru/jour Journal is included in the international database Ulrich's Periodicals Directory, EBSCO, Scopus.
ISSN (Print) 2073-3046
ISSN (Online) 2619-0494



В НОМЕРЕ

Проблемная статья

Общие особенности коронавирусной пандемии и пандемий гриппа и поверхностных белков их возбудителей. Параллели

Е. П. Харченко 4

Оригинальные статьи

Территориально-временное распространение COVID-19 в мире в начале пандемии 2020 года

Л. С. Карпова, К. А. Столяров,
Н. М. Поповцева, Т. П. Столярова19

Интерференция SARS-CoV-2 с другими возбудителями респираторных вирусных инфекций в период пандемии

А. А. Соминина, Д. М. Даниленко, К. А. Столяров,
Л. С. Карпова, М. И. Бакаев, Т. П. Леванюк,
Е. И. Бурцева, Д. А. Лиознов28

Клинико-эпидемиологические особенности эпидемического процесса COVID-19 в общежитиях в зависимости от типа их планировочного устройства

А. В. Задорожный, Н. Ю. Пшеничная, С. В. Углева,
А. А. Еровиченков, В. Г. Акимкин, В. В. Малеев,
Д. В. Усенко40

Обнаружение в Российской Федерации устойчивого к ципрофлоксацину негруппируемого штамма *Neisseria meningitidis* клонального комплекса ST-175

М. А. Королева, М. И. Грицай, К. О. Мионов,
Ю. В. Михайлова, А. А. Шеленков, И. С. Королева48

Эпидемиологический анализ эффективности постэкспозиционной профилактики бешенства в Российской Федерации (2001–2018 гг.)

Д. Н. Нашатырева, А. Д. Ботвинкин, Е. М. Полещук,
Г. Н. Сидоров, Н. В. Рудаков57

Бесклеточная коклюшная вакцина из антигенов свежeweделенных и вакцинного штаммов *Bordetella pertussis* с различными генотипическими характеристиками

Е. М. Зайцев, И. Г. Бажанова, М. В. Брицина,
Н. У. Мерцалова, М. Н. Озерецковская68

Практические аспекты эпидемиологии и вакцинопрофилактики

Оценка состояния противокорревого иммунитета у сотрудников детской больницы

Т. Г. Ткаченко, А. В. Дмитриев, Р. А. Гудков, Н. В. Федина73

Характеристика эпидемического процесса кори в Кыргызской Республике

М. С. Ниязалиева, О. В. Цвиркун, В. С. Тойгомбаева,
И. Ш. Альджамбаева, Г. С. Ишенанысова,
Р. А. Фролов, Г. С. Даданова79

Обзор

Сравнительная характеристика очередного подъема заболеваемости covid-19 в различных регионах мира

А. П. Баврина, Н. В. Саперкин, О. В. Другова,
Н. Н. Карякин, О. В. Ковалишена89

Менингококковые вакцины новых поколений – первые 20 лет применения

Н. Н. Костюкова, В. А. Бехало 103

Тяжелая лихорадка с тромбоцитопеническим синдромом: современная эпидемиологическая ситуация

Е. И. Андаев, Р. В. Адельшин, С. В. Балахонов 114

Информация Роспотребнадзора

Новая коронавирусная инфекция в Российской Федерации в 2020 году.....18

Острые инфекции верхних дыхательных путей множественной и неуточненной локализации в Российской Федерации в 2020 году.....27

Инфекционная и паразитарная заболеваемость в Российской Федерации в 2020 году 102

Экономический ущерб от хронических инфекционных заболеваний в Российской Федерации в 2020 году 113

Юбилей

Дмитрий Константинович Львов 123

Некролог

Туркютюков Вячеслав Борисович 124

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»: 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. Подписка через ООО «УП УРАЛ-ПРЕСС».

CONTENTS

Problem-Solving Article

- Common Features of Coronavirus and Influenza
Pandemics and Surface Proteins
of their Pathogens. Parallels
EP Kharchenko 4

Original Articles

- Territorial and Temporary Spread of COVID-19
in the World at the Beginning of the 2020 Pandemic
LS Karpova, KA Stolyarov,
NM Popovtseva, TP Stolyarova 19

- Interference of SARS-CoV-2 with other Respiratory
Viral Infections Agents during Pandemic
AA Sominina, DM Danilenko, KA Stolyarov,
LS Karpova, MI Bakaev, TP Levanyuk,
EI Burtseva, DA Lioznov 28

- Clinical and Epidemiological Assessment
of the Epidemic Process of COVID-19 in Hostels
Depending on the Type of their Planning Device
AV Zadoroshnyy, NYu Pshenichnaya, SV Ugleva,
AA Erovichenkov, VG Akimkin,
VV Maleev, DV Usenko 40

- The Emergence of a Ciprofloxacin-Resistant
Non-Groupable *Neisseria meningitidis* Strain
of the Clonal Complex ST-175
in the Russian Federation
MA Koroleva, MI Gritsay, KO Mironov,
YV Mikhailova, AA Shelonkov, IS Koroleva 48

- Epidemiological Analysis of the Effectiveness
of Rabies Post-Exposure Prophylaxis in the Russian
Federation (2001–2018)
DN Nashatyreva, AD Botvinkin, EM Poleschchuk,
GN Sidorov, NV Rudakov 57

- Acellular Pertussis Vaccine from Antigens of Freshly
Isolated and Vaccine Strains of *Bordetella pertussis*
with Different Genotypic Characteristics
EM Zaitsev, IG Bazhanova, MV Britsina,
NU Mertsalova, MN Ozeretskovskaya 68

Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

- Assessment of the State of Anti-Measles Immunity
in Medicine Personnel of a Children's Hospital
TG Tkachenko, AV Dmitriev,
RA Gudkov, NV Fedina 73

- The Characteristic of Measles Epidemic
Process in Kyrgyz Republic
MS Niiazalieva, OV Tsvirkun, VS Toygombaeva,
ISh Aldjambaeva, GS Ishenapysova,
RA Frolov, GS Dadanova 79

Review

- Comparative Characteristics of a Subsequent
Morbidity Wave COVID-19 in Various Regions
of the World
AP Bavrina, NV Saperkin, OV Drugova,
NN Karjakin, OV Kovalishena 89

- Meningococcal Vaccines
of New Generations –
the First 20 Years of Use
NN Kostyukova, VA Bekhalo 103

- Severe Fever
with Thrombocytopenic Syndrome:
Current Epidemiological Situation
EI Andaev, RV Adeshin, SV Balakhonov 114

Rospotrebnadzor Information

- New Coronavirus Infection
in the Russian Federation in 2020 18

- Acute upper Respiratory Tract
Infections of Multiple
and Unspecified Sites
in the Russian Federation in 2020 27

- Infectious and Parasitic Morbidity
in the Russian Federation in 2020 102

- Economic Damage
from Chronic Infectious Diseases
in the Russian Federation 113

Anniversary

- L'vov D. K. 123

Obituary

- Turkutyukov V. B. 124

Information for Authors:

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

Общие особенности коронавирусной пандемии и пандемий гриппа и поверхностных белков их возбудителей. Параллели

Они сошлись. Волна и камень...

А. С. Пушкин

Е. П. Харченко

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

Резюме

Актуальность. Коронавирусы и вирусы гриппа вызывают пандемии, уносящие множество человеческих жизней и сеющие социально-экономический хаос. Возможность прогнозирования особенностей пандемий по характеристикам поверхностных белков вызывающих их вирусов не исследована. **Цель** – охарактеризовать общие особенности спайк-белка и гемагглютинаина соответственно у пандемических штаммов коронавирусов и вирусов гриппа в связи с особенностями вызываемых ими пандемий. **Материалы и методы.** Для компьютерного анализа использовали данные по первичным структурам пандемических штаммов коронавирусов и вирусов гриппа, а также штаммы вирусов гриппа эпидсезона 2017–2018 гг. и штаммы вируса гриппа типа В. В белках определяли аминокислотный состав и суммарное количество заряженных аминокислот и аминокислот, образующих в белках внутренне дезорганизованные области. **Результаты.** Выявлено, что увеличение в S1 субъединице S-белка коронавирусов и в HA1 субъединице гемагглютинаина вируса гриппа количества аминокислот, образующих в белках внутренне дезорганизованные области, характерно для пандемий с высокой трансмиссивностью, а повышенное количество аргинина и лизина по отношению к глутаминовой и аспарагиновой кислотам было свойственно возбудителям пандемий с более низким уровнем смертности. **Заключение.** Особенности (заболеваемость и летальность) коронавирусной пандемии и пандемий гриппа связаны с количественными составами аминокислот (со сходными биохимическими характеристиками) поверхностных белков у вызывающих их вирусов.

Ключевые слова: пандемия, трансмиссивность, смертность, коронавирусы, вирусы гриппа, поверхностные белки
Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Харченко Е. П. Общие особенности коронавирусной пандемии и пандемий гриппа и поверхностных белков их возбудителей. Параллели. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2021;20(4): 4–18. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-4-4-18>

Common Features of Coronavirus and Influenza Pandemics and Surface Proteins of their Pathogens. Parallels

EP Kharchenko

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

Abstract

Relevance. Coronaviruses and influenza viruses induce pandemics taking away many human lives and seeding social-economic chaos. Possibility to prognose pandemic features on characteristics of surface proteins of their pathogens is not investigated. **Aim** is to characterize the common features of the pandemic coronavirus S-protein and the pandemic virus influenza hemagglutinin in connection with the features of a coronavirus pandemic and influenza pandemics. **Materials and method.** For the bioinformatic analysis the protein sequences of pandemic coronavirus strains and pandemic influenza virus strains, influenza virus strains of 2017–2018 season and also influenza virus type B strains were used. In proteins an amino acid content, the sums of the charged amino acids and the. **Results.** It was found out that the increase of amount of the amino acids forming intrinsically disordered regions in the coronavirus S-protein S1 subunit and influenza virus H1 hemagglutinin HA1 subunit is characteristic of the pandemics with high morbidity and the increase of arginine and lysine with comparison with aspartic and glutamic acids in those proteins is peculiar to viruses inducing the pandemics with lower lethality. **Conclusion.** The features (morbidity and lethality) of the coronavirus pandemic and influenza virus pandemic are associated with the quantitative amino acids content of pandemic virus surface proteins.

Keywords: pandemic, coronaviruses, influenza viruses, surface proteins, lethality, transmission

* 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 Torea pr., St. Petersburg, Russian Federation, 194223, +7 (812) 552-70-31, neuro.children@mail.ru. ©Kharchenko EP.

No conflict of interest to declare.

For citation: Kharchenko EP. Common Features of Coronavirus and Influenza Pandemics and Surface Proteins of their Pathogens. Parallels. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2021;20(4): 4–18 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-4-4-18>.

Введение

С наступлением пандемии Covid-19 и расшифровкой молекулярных характеристик ее возбудителя коронавируса SARS-Cov-2 возникла уникальная возможность сравнить изменения интегральных характеристик поверхностных белков пандемических штаммов H1N1 вируса гриппа и коронавирусов, вызвавших пандемии/вспышки в разные годы. Аргументацией для такого сравнения служит то, что у вирусов гриппа и коронавирусов поверхностные белки (соответственно гемагглютинин (HA) и S-белок) являются наиболее изменчивыми, обеспечивая адаптацию к широкому кругу хозяев и избегание их иммунной системы (ИС). К антигенам HA и S-белку вырабатывается большая часть нейтрализующих антител, блокирующих инфекционный процесс. При принадлежности HA и S-белка совершенно разным вирусам, как и при различиях их первичных структур (по длине молекула S-белка более чем в 2 раза превосходит HA), сопоставление их особенностей кажется некорректным. К тому же молекулярные механизмы их эволюции от пандемии к пандемии или от вспышки к пандемии разные. Однако возможно предпринять их сравнение на низшем уровне характеристик белков (на уровне количественных изменений в аминокислотном составе), соотнося с общими тенденциями в разных по своему происхождению пандемиях и вспышках по таким показателям, как заболеваемость и летальность, обусловленным сложной совокупностью молекулярных характеристик вируса. В глобулярных белках ядро образуют гидрофобные аминокислоты, формируя их третичную структуру, в то время как заряженные аминокислоты, как и аминокислоты, образующие внутренне дезорганизованные области (*intrinsically disordered regions*, ВДО), располагаются снаружи, и ими реализуются их функциональные взаимодействия с другими белками [1]. Обе группы аминокислот представляются перспективными для параллельного анализа изменений между характеристиками поверхностного

белка вируса, как наиболее варибельного среди других его белков, и вызываемой им пандемии.

Такие параллели возможны между изменениями HA от пандемии гриппа 1918 г. к пандемии 2009 г. и между изменениями S-белка от региональной вспышки, вызванной SARS-Cov-1 в 2002 г., к пандемии Covid-19 в 2020 г. Каждая из них, имея свои особенности (по уровням летальности и заболеваемости, табл. 1), проявляет сходство с другими хотя бы по одной из характеристик.

В белках функционально наиболее разнообразными являются ВДО [1]. По длине они варьируют от 3 до 10 аминокислот и лишены гидрофобных аминокислот. Возможно, что их вклад является определяющим в придании изменчивости HA и S-белку и обладании пандемией соответствующей характеристикой летальности и заболеваемости. Ранее нами было замечено, что изменение уровня заболеваемости Covid-19 [2] и пандемий гриппа, вызванных вирусами гриппа подтипа H1N1[3], сопряжено с изменениями у S-белка и HA доли положительно заряженных аминокислот. Поэтому цель данного исследования: выявление в HA и S-белке (здесь и далее по тексту имеются в виду эти белки вирусов, вызвавших перечисленные в таблице 1 пандемии/вспышки) тенденций в изменении количественного состава аминокислот, образующих ВДО, и положительно заряженных аминокислот с изменениями показателей летальности и заболеваемости во время пандемий, а также оценка потенциала вакцин, основанных на S-белке, вызывать длительный иммунитет и обсуждение результатов в аспекте возможностей прогнозирования характеристик будущих пандемий.

Материалы и методы

В анализ были включены штаммы пандемий гриппа 1918–2009 г. A/S.Carolina/1/1918(H1N1), A/Japan/305/1957 (H2N2) и A/Hong Kong/01/1968 (H3N2), A/California/08/2009 (H1N1), а также штаммы эпидсезона 2017–2018 г. A/California/

Таблица 1. Характеристика пандемий и вспышек по летальности и заболеваемости
Table 1. The characteristics of pandemics and outbreaks according to lethality and morbidity

Пандемия/вспышка	Уровень летальности	Уровень заболеваемости
Пандемия гриппа, 1918 г.	высокий	высокий
Пандемия гриппа, 2009 г.	невысокий	невысокий
Пандемия Covid-19, 2020 г.	невысокий	высокий
Вспышка SARS, 2002 г.	высокий	ограниченный
Вспышка MERS, 2012 г.	очень высокий	ограниченный

NHRC_QV10858/2017 (H1N1), A/California/NHRC_NEPMU5-ILI-0001/2017 (H3N2) и гриппа В: В/Yamagata/16/1988, В/Victoria/02/1987. Коронавирусы представлены штаммами SARS-Cov-2 Wuhan-Hu-1 (NCBI Reference Sequence: NC_004718.3), возбудителями вспышек острого респираторного синдрома (SARS) в 2002 г. и средневосточного респираторного синдрома (MERS) в 2012 г. (соответственно SARS-CoV-1 и MERS-CoV), а также вновь возникшими в разных регионах штаммами SARS-Cov-2 (альфа, бета, гамма и т. д.). Анализу были подвергнуты также поверхностные белки вирусов полиомиелита, паротита, краснухи и кори, вакцины из которых, как известно, вызывают пожизненный иммунитет у привитых.

Источником первичных структур генов и белков вирусов служили общедоступные в Интернете базы данных (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov> и <http://www.platform.gisaid.org>). По ним рассчитывали аминокислотный состав белков и суммарное содержание положительно (лизин и аргинин) и отрицательно (глутаминовая и аспарагиновая кислоты) заряженных аминокислот и аминокислот, формирующих ВДО (глицин, аспарагин, глутамин, треонин и серин), дипептидный и трипептидный состав белков. В первичных структурах HA и S-белка штаммов, перечисленных в таблице 2, определяли содержание в них коротких (от 3 до 10 аминокислот) фрагментов, полностью состоящих из аминокислот, формирующих ВДО. С помощью специальной компьютерной программы по данным нуклеотидных последовательностей вирусных генов HA и S-белка определяли генетический код транслируемых с них белков HA и S-белка и нуклеотидный состав самих генов.

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

Результаты и обсуждение

Для лучшего восприятия полученного материала необходимо дать дополнительную информацию о ВДО и о составляющих их аминокислотах. Как известно, в белках различают структурированные (α -спирали, β -структуры) и неструктурированные области. Последние классифицированы как ВДО. Короткие ВДО, длиной в 3–10 аминокислот, выполняют различные функции, и ранее всего стало известно их свойство быть сайтами посттрансляционного модифицирования белков (например, гликозилирования сайта NxS/T, где x – любая аминокислота кроме P). В числе других свойств ВДО – придание белкам конформационной

гибкости, функционирование в качестве шейперонов (помогают в укладке РНК или белков), эффекторов (модулируют активность партнерских молекул), сквенжеров (хранят и/или нейтрализуют маленькие лиганды), ассамблеров (собирают комплексы) [1]. Содержание ВДО в белках может быть различным, они могут быть консервативными по структуре либо варьировать. Аминокислоты в белках разделяются на образующие ВДО, структурообразующие (как правило, гидрофобные аминокислоты) и индифферентные к порядку или беспорядку в структуре. Нет единого мнения относительно состава аминокислот, способных образовывать ВДО [1], и в качестве компромисса нами условно ими приняты полярные аминокислоты (аспарагин, глутамин, треонин и серин), а также глицин и пролин. Изменения их сумм в белках HA1 и S1 сопоставляли с изменением уровня заболеваемости во время эпидемий.

В HA и S-белке функционально различают по две субъединицы, и из них HA1 и S1 являются переменными. Поэтому на них сфокусирован анализ в данной статье. В таблице 2 представлены полные аминокислотные составы субъединиц, а в таблице 3 – суммарные количества групп аминокислот, образующих ВДО (основных и кислых), а также нуклеотидный состав генов HA и S-белка.

Изменения свойств белка вируса от пандемии к пандемии или от вспышки к пандемии определяются практически всегда количественными сдвигами по всем аминокислотам, а не по какой-то одной из них. Такое положение обосновывает предпринятое оценивание связи характеристик вспышек, эпидемий или пандемий с количественными изменениями в составе групп функционально сходных аминокислот поверхностных белков вызвавших их вирусов.

Так, в HA штаммов пандемий гриппа 1918 г. и 2009 г. 18 из 20 аминокислот отличаются по их количественному содержанию, затрагивая изменения по 79 позициям первичной структуры, и очевидно, что отличия свойств HA обусловлены вкладом всех изменений в их первичных структурах.

Обратимся сначала к анализу количественных распределений в HA1 и S1 аминокислот, образующих ВДО, соотнося информацию таблиц 1 и 3, которые позволяют сделать два главных вывода. Из таблиц очевидно, что пандемия гриппа 1918 г. и пандемия Covid-19 характеризуются высоким уровнем заболеваемости, и соответственно HA1 и S1 вызвавшим их вирусов свойственно более высокое содержание формирующих ВДО аминокислот по сравнению с HA1 и S1 вирусов, вызвавших соответственно пандемию гриппа 2009 г. и вспышку SARS 2002 г. с более низким уровнем заболеваемости. Из-за существенных различий в длине HA1 и S1 выявленная тенденция сильнее выражена у коронавирусов. (Так как содержание пролина у HA1 и S1 не изменялось либо было минимальным, то в суммарных значениях содержания

Таблица 2. Аминокислотный состав HA1 и S1 субъединиц
Table 2. The amino acid content and length of HA1 and S1 subunits

	K	R	H	D	E	P	C	L	I	V	A	Y	W	F	G	M	N	Q	S	T	(L)
HA1 A/S.Carolina/1/1918 (H1N1)	19	13	9	13	17	18	10	32	17	19	25	15	7	10	24	3	23	9	33	28	(345 а.к.)
HA1 A/California/08/2009 (H1N1)	26	12	10	15	16	19	9	27	22	22	22	15	6	11	22	3	22	8	32	25	(344 а.к.)
S1 SARS-Cov-1	31	23	9	44	17	37	20	45	38	53	38	35	6	53	43	8	46	21	54	58	(679 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.)

Таблица 3. Суммарные показатели по группам аминокислот в HA1 и S1 субъединицах и содержания GC в их генах
Table 3. The summary indicators of amino acid groups in HA1 and S1 subunits and % GC in their genes

Пандемия/вспышка Pandemics/outbreak	Субъединица/вирус Subunit/virus	R+K	D+E	AK _{ВДО} AA _{IDR}	%GC
Пандемия гриппа, 1918 г.	H1, A/S.Carolina/1/1918(H1N1)	32	30	117	42
Пандемия гриппа, 2009 г.	H1, A/California/08/2009(H1N1)	38	31	109	41
Вспышка SARS, 2002 г.	S1, SARS-Cov-1	54	61	222	39
Пандемия Covid-19, 2019 г.	S1, SARS-Cov-2	59	54	240	37

Примечания: R, K, D и E – соответственно аргинин, лизин, аспарагиновая и глутаминовая кислоты, АКВДО – аминокислоты, образующие ВДО.
 Note : R, K, D, and E are arginine, lysine, aspartic and glutamic acids accordingly. AAIDR – amino acids forming intrinsically disordered regions.

аминокислот, формирующих ВДО, его содержание не отражено).

Сопоставление HA1 и S1 штаммов вирусов, представленных в таблице 3, по содержанию в них ВДО показало, что самые длинные ВДО, состоящие только из аминокислот P, G, N, Q, S и T, встречаются в S1 SARS-Cov-2: 599TPGTNTSNQ607, 675QTQTNTP681 и 71SGTNGT76. У остальных штаммов выявлялись ВДО длиной только в 5, 4 или 3 аминокислоты, и наиболее частыми среди них были трипептиды. Их структура может варьировать, некоторые проявляют консервативность, являясь, по-видимому, важными для структурной организации белка. Очень распространены в HA1 и S1 смешанные ВДО, т.е. фрагменты, содержащие, помимо аминокислот P, G, N, Q, S и T, 1-2 другие аминокислоты. В S1 SARS-Cov-2 содержалось наибольшее количество ВДО разной длины. Поскольку способность белка взаимодействовать с другими функционально связанными белками реализуется через ВДО, то наибольшее их число у SARS-Cov-2 объясняет характерную мозаичность клинических проявлений Covid-19: от бессимптомного носительства до поражения разных органов и систем, заканчивающегося смертельным исходом.

Что касается другой характеристики пандемий и вспышек – уровня летальности, то следует отметить следующую особенность HA и S-белка возбудителей. Так, пандемии гриппа 2009 г. и пандемии Covid-19 свойственны более низкие уровни летальности, чем соответственно пандемии гриппа 1918 г. и вспышке SARS 2002 г. HA1 и S1 вирусов, вызвавших пандемию гриппа 2009 г. и пандемию Covid-19, содержат больше положительно

заряженных аминокислот (аргинина и лизина) и меньше отрицательно заряженных (аспарагиновой и глутаминовой) аминокислот по сравнению с HA1 и S1 вирусов, вызвавших соответственно пандемию гриппа 1918 г. и вспышку SARS 2002 г. Совпадение соотношений положительно и отрицательно заряженных аминокислот между S1 коронавирусами, вызвавшими соответственно вспышку сильного острого респираторного синдрома 2002 г. и вспышку средневосточного респираторного синдрома 2012 г., сходных по заболеваемости и летальности, свидетельствует о наличии связи между соотношениями количеств заряженных аминокислот в поверхностных белках вирусов не только по уровню летальности вызываемых ими пандемий/вспышек, но и по заболеваемости.

Изменения содержания положительно заряженных аминокислот в S1 и HA1 субъединицах соответственно у SARS-Cov-2 и вирусов гриппа подтипа A(H1N1) влекут двойной эффект. В частности, преобладание их обеспечивает, с одной стороны, большую вероятность связывания вирионов с клеточными рецепторами (из-за отрицательной заряженности рецепторов вируса гриппа и коронавируса SARS-Cov-2 в клетках), что увеличивает трансмиссивность вирусов (судя по уровням заболеваемости Covid-19 и гриппа), а с другой стороны, увеличивает в них число сайтов-мишеней для сериновых (химотрипсиновых и фуриновых) протеаз, повышая чувствительность S-белка и HA к протеолизу в зараженных клетках организма, и в результате – уменьшение уровня летальности.

Другим интегральным молекулярным показателем пандемического штамма, коррелирующим

Problem-Solving Article

с уровнем летальности при вызываемой им пандемии, служит % GC в генах HA и S -белка. Для возбудителей пандемий с низким уровнем смертности этот показатель оказывается ниже, чем у возбудителей пандемий с высоким уровнем смертности (табл. 2). Характерно, что среди коронавирусов у возбудителя вспышки средневосточного острого респираторного синдрома, характеризующегося очень высоким уровнем летальности, ген S-белка имеет наиболее высокий показатель %GC – 41%. Отметим, что хотя различия между пандемическими штаммами разных лет по величинам %GC составляют от 1 до 4%, за каждой такой единицей различий нуклеотидного состава стоят мутации в десятках триплетов в генах, причем многие из них могут представлять синонимические замены, которые не изменяют первичную структуру самих поверхностных белков, но регулируют локальную скорость элонгации трансляции белка

и его контрансляционное сворачивание, так как комплементарное взаимодействие между G и C сильнее, чем между A и T. При этом не исключается ситуация, когда вирусные штаммы обладают белками, идентичными по первичной структуре, но не по трансляционному коду, и поэтому резко отличны по биологической активности (из-за различий в контрансляционном сворачивании, влияющем на конформации структур белка более высокого порядка). В этом аспекте примечательно сильное различие по эффективности (соответственно 76% и 42%) двух мРНК вакцин (Moderna (mRNA-1273) и Pfizer/BioNTech (BNT162b2)) против инфекции δ вариантом SARS-Cov-2 [23]. Как отмечалось ранее, риск с мРНК вакцинами связан с неопределенностью эффектов ее модификации и оптимизации кодонов на котрансляционное формирование третичной структуры белка и экспозицию в нем иммунных и эпитопов [21].

Рисунок 1. Трансляционный код гемагглютинаина H1N1 вируса гриппа и S1 субъединицы SARS-Cov-2
 Figure 1. The genetic code of the H1N1 influenza virus hemagglutinin and the SARS-Cov-2 spike protein

HA1 H1N1 A/South Carolina/1/1918					S1 SARS-Cov-2 Wuhan-Hu-1				
TCT	S	7	TGT	C 10	TTT	F	9	TAT	Y 17
TCC	S	6	TGC	C 6	TTC	F	10	TAC	Y 9
TCA	S	16	TGA	Z 1	TTA	L	11	TAA	Z 0
TCG	S	3	TGG	W 11	TTG	L	9	TAG	Z 0
ACT	T	7	AGT	S 6	ATT	I	10	AAT	N 26
ACC	T	8	AGC	S 11	ATC	I	8	AAC	N 16
ACA	T	20	AGA	R 12	ATA	I	14	AAA	K 21
ACG	T	2	AGG	R 8	ATG	M	8	AAG	K 12
CCT	P	2	CGT	R 0	CTT	L	2	CAT	H 10
CCC	P	5	CGC	R 0	CTC	L	6	CAC	H 3
CCA	P	9	CGA	R 0	CTA	L	9	CAA	Q 10
CCG	P	3	CGG	R 0	CTG	L	14	CAG	Q 7
GCT	A	6	GGT	G 10	GTT	V	5	GAT	D 15
GCC	A	7	GGC	G 2	GTC	V	9	GAC	D 10
GCA	A	18	GGA	G 22	GTA	V	9	GAA	E 26
GCG	A	6	GGG	G 10	GTG	V	9	GAG	E 9
TCT	S	25	TGT	C 14	TTT	F	37	TAT	Y 28
TCC	S	8	TGC	C 6	TTC	F	12	TAC	Y 8
TCA	S	9	TGA	Z 0	TTA	L	15	TAA	Z 0
TCG	S	2	TGG	W 7	TTG	L	10	TAG	Z 0
ACT	T	33	AGT	S 9	ATT	I	18	AAT	N 35
ACC	T	5	AGC	S 2	ATC	I	6	AAC	N 19
ACA	T	18	AGA	R 15	ATA	I	10	AAA	K 17
ACG	T	2	AGG	R 6	ATG	M	4	AAG	K 13
CCT	P	21	CGT	R 6	CTT	L	17	CAT	H 7
CCC	P	3	CGC	R 0	CTC	L	4	CAC	H 2
CCA	P	13	CGA	R 0	CTA	L	6	CAA	Q 16
CCG	P	0	CGG	R 2	CTG	L	2	CAG	Q 12
GCT	A	21	GGT	G 30	GTT	V	31	GAT	D 22
GCC	A	3	GGC	G 5	GTC	V	14	GAC	D 9
GCA	A	12	GGA	G 7	GTA	V	8	GAA	E 17
GCG	A	1	GGG	G 3	GTG	V	4	GAG	E 6

При всей неспособимости первичных структур HA1 и S1 их аминокислотные составы обнаруживают также сходство по более низкому содержанию глутамина по сравнению с другими аминокислотами, формирующими ВДО, и преобладанию лизина над аргинином, что обусловлено, возможно, сходными ограничениями в используемом в их генах трансляционном коде. Поэтому для выяснения причин этих ограничений обратимся к рисунку 1, в котором представлены трансляционные коды HA и S1.

В случае H1 проявляется запрет на использование всего квартета триплетов с корнем CG (CGA, CGG, CGC и CGT), кодирующих аргинин. Следствием такого запрета в трансляционном коде для H1 будут соответственно ограничения на замены по 8 аминокислотам: глицину, триптофану, цистеину, серину (в случае кодирования его кодонами с корнем AG), пролину, лейцину (в случае кодирования его кодонами с корнем CT), гистидину и глутамину. Ограничения на цистеин, триптофан, глицин и лейцин связаны с присутствием их в инвариантных позициях первичной структуры H1, и запрет на использование в коде гена H1 всего квартета триплетов аргинина с корнем CG ограничивает возможности мутирования кодонов этих аминокислот. Запрет на использование в трансляционном коде для S1 триплетов с корнем CG не такой жесткой, как для H1, но исключать его роль в ограничении частоты встречаемости глутамина не следует. Ведущим фактором в ограничении частоты глутамина в H1 и S1, как и в других белках, по-видимому, является высокая вероятность мутирования его кодонов ЦАА и ЦАГ в стоп-кодонах ТАА и ТАГ, поскольку в эволюции мутирование чаще (почти в 10 раз) происходит за счет транзиций, а не трансверсий. Что же касается преобладания лизина над аргинином в H1 и S1, то интерпретация его в рамках ограничений в генетическом коде затруднительна. Первичная структура белков селекционируется на разных уровнях, в том числе и на структурно-функциональном. Возможно, меньшее содержание аргинина, как имеющего по сравнению с лизином большие размеры и более сильный заряд, затрудняет оптимизацию взаимодействия поверхностных вирусных белков с клеточными рецепторами. Характерно, что природа на уровне состава аминокислот в случае заряженных аминокислот позаботилась о вариации их размеров (лизин меньше аргинина, а аспарагиновая кислота меньше глутаминовой), кодируя каждую

одноименно заряженную пару триплетами, корни которых составлены из пуринов, причем аспарагиновую и глутаминовую кислоты — триплетами одного и того же корня.

Рассматривая ИС в организме как распознающую систему и учитывая меньший уровень летальности при пандемии гриппа 2009 г. и пандемии Covid-19, вызванных вирусами, у которых в переменных субъединицах поверхностных белков положительно заряженные аминокислоты преобладают над отрицательно заряженными, можно также предположить, что белки с преобладанием положительно заряженных кислот лучше распознаются и обезвреживаются через участие адаптивного иммунного ответа. Косвенно такое предположение подтверждают особенности аминокислотного состава антигенов HA1 (табл. 4). Во-первых, в них доминируют аминокислоты, формирующие ВДО, подтверждая, что ими формируются комплементарные поверхности белков и, в частности, с их участием осуществляется комплементарное взаимодействие HA1 со специфическими антителами. Во-вторых, в антигенных сайтах HA1 частыми являются лизин и аргинин, превосходя по численности в 2 раза аспарагиновую и глутаминовую кислоты.

Обе отмеченные тенденции в изменении аминокислотного состава HA1 и S1 выявлены у вирусов, резко отличающихся по своей природе, и поэтому могут иметь, в отличие от построения эволюционных деревьев, прежде всего прогностическое значение при оценке пандемического потенциала штаммов. В частности, хотелось бы подчеркнуть, что в случае связи уровня заболеваемости при эпидемиях и количественного содержания аминокислот, формирующих ВДО в белке, важной представляется, вероятно, и их локализация в первичной структуре белков. Что же касается связи соотношения положительно и отрицательно заряженных аминокислот в поверхностных белках вирусов с уровнем летальности при пандемии, то ее полезность могла бы проявиться в выборе и определении состава пептидных вакцин. Кроме того, обе связи могли бы быть основой для объяснения гетероспецифического эффекта вакцин. Он мог бы проявляться не только наличием в белках разных вакцин гомологичных последовательностей, но и их стохастической общностью распределения аминокислот, формирующих ВДО, и заряженных аминокислот, допускающих несходство первичных структур белков.

Таблица 4. Антигенные сайты гемагглютинина вирусов гриппа H1N1
Table 4. Antigenic sites of the H1N1 influenza virus hemagglutinin

	141	170	176	201	154	183	220	238	252	87
A/South Carolina/1/18t	-PN-KKGSSY	-PKLSKS	-TGTDQQS	LYQNA	-SYAGAS	-VNNKG	-SSK	-RD	-EPG	-LLTASS-
A/California/04/2009	-PN-KKGMSY	-PKLSKS	-TSADQQS	LYQNA	-PHAGAK	-INDKG	-SSR	-RD	-EPG	-LSTASS-
			Sa		Sb			Ca		Cb

Применительно к вирусу гриппа обе тенденции в изменении аминокислотного состава HA1 могут служить дополнением к ранее выявленным молекулярным признакам пандемичности штаммов вирусов гриппа. В поисках подходов к распознаванию пандемических штаммов вирусов гриппа А по молекулярным характеристикам было показано, что их внутренние белки (белки полимеразного комплекса (PB1, PB2 и PA), нуклеопротеин NP, матриксные белки (M1 и M2) и неструктурный белок 2 (NS2)) характеризуются постоянством числа позиций определенных аминокислот и наличием блоков протяженных инвариантных последовательностей. Последние были обозначены как паттерны инвариантности внутренних белков и использованы для безошибочного идентифицирования пандемических штаммов. Разделенные по срокам их возникновения десятками лет и отличающиеся составом подтипов HA и нейраминидаз, пандемические штаммы имеют сильное сходство по внутренним белкам, образуя особое подмножество, от которого в разной степени «отдалены» непандемические штаммы [3,4].

История изучения пандемий и эпидемий гриппа охватывает весьма длительный период, и имеется внушительная база данных по молекулярным характеристикам виновников четырех последних пандемий (особенно по пандемии 2009 г. и последовавшим за ней сезонных эпидемиям), что позволяет сопоставить их возбудителей в аспекте развиваемого нами сравнительного анализа тенденций количественных изменений в группах функционально сходных аминокислот в поверхностных белках и тем самым проверить, насколько универсальны описанные выше тенденции их изменения. В таблице 5 представлены характеристики аминокислотного состава HA1 и суммарные значения содержания аминокислот, формирующих ВДО, пандемических штаммов последних трех пандемий гриппа, штаммов подтипов H1N1 и H3N2

эпидсезона 2017–2018 гг. и штаммов обеих линий вирусов гриппа типа В. Хотя для пандемий 1957 г. (H2N2) и 1968 г. (H3N2) невозможно провести параллелей, как в случае пандемий 1918 г. (H1N1) и 2009 г. (H1N1), представляется, однако возможным сопоставление HA1 возбудителей пандемий 2009 г. (подтип H1N1) и 1957 г. (подтип H2N2) как вызванных подтипами штаммов, принадлежащих одной подгруппе, и сопоставление HA1 возбудителей других пандемий и эпидемий. В частности, видно, что HA1 пандемического штамма 1957 г. (отличавшегося более высокой трансмиссивностью, чем пандемический штамм 2009 г.) имеет более высокое суммарное значение содержания аминокислот, формирующих ВДО, чем таковой у HA1 пандемического штамма 2009 г., что подтверждает описанную выше тенденцию: более контагиозный возбудитель имеет более высокое суммарное значение содержания аминокислот, формирующих ВДО.

Примечательно сравнение HA1 штаммов пандемии 2009 г. (H1N1) и пандемии 1968 г. (H3N2) соответственно со штаммами вируса гриппа подтипов H1N1 и H3N2, циркулировавших в США в эпидемию 2017–2018 гг., оказавшуюся наиболее свирепой за последние 40 лет, т.е. сильнее, чем пандемия гриппа 2009 г. В согласии с этой характеристикой эпидемии 2017–2018 гг. HA1 штамма California/NHRC_QV10858/2017 H1N1 имел более высокое суммарное значение содержания аминокислот, формирующих ВДО, чем таковой у HA1 пандемического штамма 2009 г. Что же касается штамма California/NHRC_NEPMU5-ILI-0001/2017 H1N1 / H3N2, то его HA1 имел более низкое суммарное значение содержания аминокислот, формирующих ВДО, чем у HA1 штамма пандемии 1968 г., характеризовавшегося большей трансмиссивностью, чем вирус эпидемии 2017–2018 гг. Таким образом, оба сравнения подтверждают тенденцию увеличения суммарного значения содержания аминокислот,

Таблица 5. Аминокислотный состав HA1 гемагглютининов разных вирусов гриппа
Table 5. Amino acid content of HA1 in various influenza viruses

Вирусы*, год	K	R	H	D	E	P	C	L	I	V	A	Y	W	F	G	M	N	Q	S	T	(L)	(N)
H1N1, 1918	26	12	10	15	16	19	9	27	22	22	22	15	6	11	22	3	22	8	32	25	(344)	117
H1N1, 2009	26	12	10	15	16	19	9	27	22	22	22	15	6	11	22	3	22	8	32	25	(344)	109
H1N1, 2017	24	13	10	14	17	18	9	27	19	24	21	15	6	11	22	3	25	9	27	30	(344)	113
H2N2, 1957	23	14	10	12	24	18	9	32	21	19	12	11	7	9	29	7	22	8	23	30	(340)	112
H3N2, 1968	16	16	6	18	9	20	10	26	25	22	15	11	6	11	27	5	26	13	31	32	(345)	129
H3N2, 2017	19	20	6	17	10	20	10	26	30	17	17	13	5	11	22	4	25	14	34	25	(345)	120
B/Yamagata, 1988	27	17	9	13	11	26	11	27	20	27	20	11	4	7	33	8	21	11	22	35	(360)	122
B/Victoria, 1987	32	11	10	11	13	25	11	26	21	27	22	11	4	7	35	6	21	11	22	36	(362)	125

Примечание: полная сигнатура вирусов приведена в разделе «Материалы и методы»; (L) – длина HA1 субъединицы гемагглютинина; (N) – суммарное количество аминокислот, формирующих ВДО.
 Note: virus nomenclatures are placed in section «Material and methods»; (L) – HA1 length; (N) – the total amount of amino acids forming intrinsically disordered regions.

формирующих ВДО, в HA1 штаммов вируса гриппа, вызывающих пандемии или эпидемии с высоким уровнем заболеваемости.

В эпидемиях гриппа последнего десятилетия вирусы гриппа типа В заметно преобладают по распространенности над вирусами гриппа типа А. Возможно, что такое преобладание вирусов гриппа типа В связано с более высокими, чем у сезонных штаммов H1N1 и H3N2, суммарными значениями содержания аминокислот, формирующих ВДО, в их HA1 (см. табл. 5).

Уже длительное время бесменным триггером беспокойства для вирусологов являются птичьи вирусы гриппа. Хотя для гриппозной инфекции видовые барьеры низки, различия человеческих и птичьих вирусов гриппа по доминированию у них разных подтипов гемагглютинаина и нейраминидазы, как и особенности первичных структур их внутренних белков, служат высоким барьером для трансмиссии птичьих вирусов от человека человеку и последующей продуктивной инфекции [5].

Штаммы вирусов, вызывающих пандемии, вспышки заболеваний и разнесенных по своему происхождению множеством лет, наиболее значительно отличаются по первичным структурам их поверхностных белков. Изменения же поверхностных белков штаммов от одного эпидсезона гриппа к последующему обычно не столь резкие, поэтому разработанный подход может быть менее чувствительным, хотя в случае эпидемии гриппа в США в 2017–2018 гг. показатель суммы аминокислот, образующих ВДО, в циркулировавших штаммах гриппа помог бы спрогнозировать необычный характер эпидсезона гриппа. Возможности же прогнозирования пандемических штаммов гриппа расширились, и, помимо ранее разработанных нами критериев выявления кандидатов в пандемические штаммы по инвариантам внутренних белков, первичным структурам которых свойственна большая консервативность [4], теперь дополнительно можно использовать и количественные особенности аминокислотного состава сильно изменяющихся поверхностных белков вирусов. В сочетании оба подхода обеспечат большую вероятность прогнозирования вирусов с пандемическим потенциалом.

Однако резкое снижение заболеваемости гриппом в прошедшем эпидсезоне на фоне пандемии Covid-19 привносит неопределенность в стратегию борьбы с гриппом (как и с другими ОРВИ) и в прогнозирование, поскольку стала очевидной интерференция между вирусами гриппа и SARS-Cov-2. Возможны два уровня блокирования вируса гриппа при пандемии Covid-19. Первый связан непосредственно с репродукцией вируса гриппа. Разные поляриность, размеры и организация геномов вирусов гриппа и коронавирусов, репродукция их в разных компартаментах клетки и особенно наличие комплементарных фрагментов в их геномах [20] служат, по-видимому, барьером для репродукции

вируса гриппа в клетках, зараженных коронавирусом, поскольку репликация генома вирусов гриппа протекает в ядре и проникновение в него их фрагментарного генома «профильтровывается» реплицирующимся в цитоплазме коронавирусом. Второй уровень блокирования может быть связан с гетерологичным иммунитетом согласно концепции иммуноэпитопного континуума родства белков [2]. Крупные размеры генома SARS-Cov-2 и самого S-белка (самый крупный из поверхностных белков вирусов) обуславливают существование множественного родства его белков с другими вирусами (эндогенными ретровирусами, вирусами герпеса, гепатитов В и С, гриппа, краснухи, полиовирусом, особенно с респираторно-синцитиальным вирусом и др. [2,21]) и объясняют способность самой инфекции SARS-Cov-2 либо изготовленных из его S-белка вакцин блокировать вирусы, вызывающие ОРВИ, т.е. формировать, аналогично вакцинам против оспы и кори, гетерогенный иммунитет [2,20]. При беспрецедентном снижении в разных странах заболеваемости по воздушно-капельным инфекциям на протяжении пандемии Covid-19 возникает вопрос: необходима ли очередная кампания вакцинации против гриппа и каков должен быть ее масштаб в предстоящем эпидсезоне на фоне продолжающейся пандемии Covid-19? Не исключено, что пандемия Covid-19 и вакцинация против нее глобально изменят эпидемиологическую картину распространения ОРВИ.

С началом пандемии Covid-19 (первая треть 2020 г.) геномы коронавирусов, выделенных в разных регионах, были очень близки геному первого секвенированного коронавируса из г. Ухань, и это породило представление о малой изменчивости S-белка и соответственно надежды, что штаммоспецифическая вакцина к S-белку потенциально способна пресечь распространение пандемии. Вторая и третья волны Covid-19 возродились множеством новых штаммов (табл. 6) с преобладанием в отдельных регионах своего штамма, нередкими случаями повторного заражения и инфицирования иммунизированных вакцинами против штамма первой волны Covid-19. Проникновение в Россию вновь возникших штаммов, усиление с наступлением теплого времени года миграции населения между разными ее регионами и в другие страны послужили причиной приостановки спада заражаемости населения России SARS-Cov-2, наметившегося в конце 2020 г. и особенно в первые месяцы 2021 г., и возникновения новой волны заражений с доминированием индийского штамма. Географическая пестрота России способствует также возникновению разных штаммов SARS-Cov-2 в ней самой, что является сдерживающим фактором в формировании коллективного иммунитета. Поэтому идентификация пандемического потенциала и чувствительности к вакцинам циркулирующих штаммов SARS-Cov-2 будет определяющим фактором в контроле развития пандемии Covid-19 в России.

При свершившемся глобальном распространении SARS-Cov-2 возникновение его новых штаммов следует, как и в случае вирусов гриппа, рассматривать как проявление естественного стохастического мутационного изменения, прервать которое практически невозможно без изменения ИС его жертвы – всего человечества. К каждому эпидсезону гриппа и во время его протекания вызревает множество новых штаммов вирусов (отличающихся комбинациями мутаций, исчисляемых несколькими десятками), рассеиваемых по миру миграцией населения и переносом воздушных масс от одного региона к другому, что наблюдается и в случае Covid-19. В отличие от эпидемий гриппа, как показало время, волнам заболеваемости Covid-19 не свойственны сезонные ограничения. Блокировка же миграции населения посредством карантинных мер не избавляет страну, осуществляющую их, от возникновения в ней самой нового штамма SARS-Cov-2, примером чего служит практически одновременное возникновение их в разных географических регионах.

Новые штаммы SARS-Cov-2 поражают своей многочисленностью, быстротой возникновения и разнообразием породивших их мозаик мутаций, чем обуславливается для всех используемых ныне вакцин против Covid-19 (являющихся по своей природе специфичными к уханьскому штамму) выраженное снижение нейтрализующей активности индуцируемых ими антител. Общая особенность новых штаммов – сохранность в S1 возникшей в первую волну пандемии мутации D614G. За исключением α - и λ -штаммов, в рецептор-связывающем мотиве S1 субъединицы других штаммов содержатся мутации с приобретением положительно заряженной аминокислоты. Возникающие делеции и вставки в S1 не затрагивают рецептор-узнающий домен (табл. 6). Если проанализировать характер мутаций штаммов SARS-Cov-2, то выявляется преобладание трансверсий над транзициями (табл. 6). У видов с высокой редактирующей способностью РНК-зависимой РНК-полимеразы

среди мутаций транзиции резко преобладают над трансверсиями. Поэтому следует признать у SARS-Cov-2 слабую редактирующую способность РНК-зависимой РНК-полимеразы, что является причиной быстрого возникновения новых его вариантов с порождением новых волн Covid-19 и трудностей создания вакцинациями коллективного иммунитета.

В отличие от других новых штаммов SARS-Cov-2, возникшему в Индии штамму B.1.167.2 (δ) свойственны наибольшие сдвиги в соотношении заряженных аминокислот в S-белке (см. табл. 6): увеличение доли положительно заряженных аминокислот при снижении доли отрицательно заряженных. Эти особенности состава мутаций позволяют на основе вышеизложенных данных о связи уровней летальности и заболеваемости во время эпидемий с особенностями поверхностных белков вируса сделать ретроспективный прогноз о нем как обладающем высокой трансмиссивностью и вызывающем невысокую летальность. Исходя из этого можно ожидать, что вакцинация против ранее циркулировавших его предшественников окажет слабое противодействие его распространению либо будет практически бессильной. В реальности же штамм B.1.167.2 (δ) вызвал беспрецедентный всплеск заражений в самой Индии, распространяясь в другие регионы планеты и даже в те страны, где иммунизация охватывала более 60% населения, т.е. уровня, обеспечивающего (по прежним представлениям) коллективный иммунитет и обрывающего распространение пандемии. На момент написания статьи в Великобритании, например, после тотальной вакцинации (первую прививку получили 87,2%, обе – 66,2% населения) в разгар лета начался новый вал заражений индийским штаммом при низком уровне летальности (та же ситуация в США и Израиле), опрокидывая веру в стратегию противостояния Covid-19 моноштаммспецифичными вакцинами и в возможность формирования коллективного иммунитета и представления о сезонности коронавирусной инфекции.

Таблица 6. Мозаики мутаций S-белков у вновь возникших штаммов SARS-Cov-2
Table 6. Mutation mosaics of S-protein in new SARS-Cov-2 strains

α B.1.1.7	β B.1.351	γ P1	δ B.1.167.2	λ C37	ϵ B.1.429	η B.1.525	- AT1	κ B.1.617	ι B.1.526
Δ 69-70 Δ 144 N501Y A570D D614G P681H T716I S982A D1118H	F18L D80A D215G Δ 242-244 E484K N501Y D614G Q677H R682W A701V	F18L T20N P26S D138Y R190S K417T E484K N501Y D614G H655Y T1027I V1176F	T19R G142D Δ 156-157 R158G L452R T478K D614G P681R D950N	G75V T76I Δ 246-252 D253N L452Q F490S D614G Q675H T859N	S13I W152C P330S L452R D614G A1070V	A67V D69-70 Δ Y144 E484K D614G Q677H F888L	P9L Δ 136-144 D215G H245P E484K D614G +679(G1A) N679K E780K	D614G E154K L452R E484Q H1101D P681R	A701V D253G E484K D614G L5F T95I

Примечание: Δ – делеция; + – вставка.
 Note: Δ – a deletion; + – an insertion.

В новой волне Covid-19, вызванной индийским штаммом (B.1.167.2, δ) либо другими штаммами коронавируса, следует предвидеть проявления негативных сценариев при повторном заражении и развертывании вакцинации, обусловленные концептом «первородного греха» (иммунного импринтинга), связанного с реципрокными эффектами повторного инфицирования вирусом либо иммунной памятью о предшествующих вакцинациях. Близость первичных структур S-белков между штаммами коронавируса разных волн пандемии и сформировавшаяся иммунная память к вирусу первичного заражения субъекта (при симптомной и бессимптомной формах инфекции) приводят к тому, что при вторичном заражении включается иммунная память на синтез антител (либо Т-клеточный ответ) к белкам вируса первичного заражения, которые могут не проявлять нейтрализующей активности в отношении вируса вторичного заражения и вызывать аутоиммунное усиление инфекции вируса вторичного заражения. Аналогичная реакция ИС формируется у вакцинированного к вирусу, вызвавшему первую волну пандемии, при заражении в последующих волнах пандемии.

Особую озабоченность вызывает ϵ -штамм SARS-Cov-2 (B.1.429). Мутация W152C породила с возникновением нового остатка цистеина возможность формирования новых комбинаций дисульфидных связей в S-белке и его конформационных преобразований, снижая нейтрализующую активность антител, индуцированных вакцинами к штамму первой волны пандемии Covid-19 при полной потере узнавания антигенных сайтов в N-концевой части S-белка [6]. В этой связи вызывает тревогу и циркулирующий в России штамм AT.1, замечательный делецией нонапептида в позиции 136-144 и вставкой тетрапептида GIAL в позиции 679 в его S-белке. С делецией нонапептида CNDPFLGVY в S1 субъединице S-белка утрачивается цистеин, следствием чего могут быть, как и в случае ϵ -штаммом (B.1.429), изменения комбинаций дисульфидных связей в S-белке и его конформационные преобразования, усиливаемые вставкой тетрапептида GIAL. Появление последнего в S-белке штамма AT.1 ставит вопрос о его источнике. В протеоме коронавируса SARS-Cov-2 тетрапептид GIAL отсутствует, но выявляется в S-белке коронавируса 229E, в белках вирусов Марбурга, Сендай, кори, гепатита E, герпеса 6а и 6B и во многих белках человека.

Ранее в экспериментальной модели эволюции SARS-Cov-2 в условиях иммунной селекции выявлено, что длительное соинкубирование *in vitro* SARS-Cov-2 с сильно нейтрализующей его конвалесцентной плазмой привело к возникновению трех мутаций в S1 субъединице, обеспечивших ускользание коронавируса от нейтрализующего действия конвалесцентной плазмы. Одной из мутаций была вставка между Y248 и L249 ундецапептида KTRNKSTSRRE с преобладанием в нем

положительно заряженных аминокислот и содержанием сайта (NKS) гликозилирования [7]. Наиболее вероятным механизмом включения вставок в S1 субъединицу является рекомбинация SARS-Cov-2 с генами из других источников, т. е. в ресурсах изменчивости коронавируса не уступают вирусам гриппа, и поэтому первостепенное значение обретает прогнозирование свойств возникающих штаммов. Генетическая рекомбинация как источника изменчивости коронавируса определяется прежде всего частой ее реализацией в природе и в условиях иммунного давления (вакцинации) или терапии, способными перечеркнуть (как и в случае вирусов гриппа) возможность создания вакцин с широким профилем эффективности (либо универсальных) против коронавируса. К тому же распространенность и двунаправленность генетической рекомбинации между вирусами и человеком не исключает вероятности изменения генома человека под влиянием коронавиральной инфекции. Такая возможность показана для разных вирусов, инфицирующих человека [8–10].

Частая встречаемость механизма рекомбинации в эволюции генома коронавируса и слабая редактирующая способность их РНК-зависимой РНК-полимеразы побуждают вновь обратиться к параллели между вирусами гриппа и коронавирусами в аспекте будущих их пандемий и вспышек [2,21]. Несомненно, что с возникновением Covid-19 риски возможных новых пандемий разного происхождения увеличились. Что предвещает более частую, чем в случае гриппа, череду коронавиральных вспышек и пандемий в будущем? Ответ на этот вопрос связан прежде всего с различиями в механизмах изменчивости генома коронавируса и вирусов гриппа. По сравнению с вирусами гриппа геном коронавируса представлен одной односпиральной (+)РНК и, судя по преобладанию в природе вирусов с таким типом генома, обеспечивает им преимущества перед вирусами гриппа, имеющими фрагментированный геном из (-)РНК. Инфекционность самой (+)РНК и упрощенный, по сравнению с вирусами гриппа, механизм сборки вириона, исключающий формирование неупакованных геномом вирионов, облегчает, по-видимому, возникновение большего числа нового жизнеспособного потомства и сохранение у него тех приобретений, которые позволяют адаптироваться в новых хозяевах и чаще формировать (применительно к человеку) пандемический потенциал. Если в течение 1918–2020 гг. мир подвергался 4 раза пандемиям гриппа с периодом 10–40 лет, то на протяжении 2002–2020 гг. отмечены 2 коронавиральные вспышки (SARS и MERS со смертностью соответственно > 10% и > 35%) и пандемия Covid-19 с интервалом в 7–10 лет.

Человек не является для коронавируса новым хозяином. Ежегодно среди возбудителей ОРВИ находятся коронавирусы. Новым хозяином

человек стал для SARS-Cov-2. Многочисленность рода Coronaviridae служит неиссякаемым резервуаром для возникновения новых штаммов, которые потенциально могли бы поражать и человека, и вовсе не исключено грядущее «явление народу» новых штаммов коронавирусов, вызвавших SARS либо MERS, с высоким потенциалом летальности, как и новых вариантов SARS-Cov-2, резистентных к вакцинам против его предшественников. Если ныне используемые вакцины против уханьского штамма SARS-Cov-2 слабо защищают от новых штаммов, то еще меньше оснований ожидать, что используемые ныне и новые вакцины против разных штаммов SARS-Cov-2 смогут хотя бы ослабить, например, инфекцию коронавирусов, вызывающих MERS, так как их S-белки, существенно отличаюсь по размерам, сильно дивергированы по своей структуре и адаптированы к разным клеточным рецепторам. Чем длиннее поверхностный белок у вируса, тем больше вероятность формирования большего числа его вариантов со множеством мозаик мутаций. На вируса гриппа меньше более чем в 2 раза S-белка SARS-Cov-2, последний длиннее S-белка SARS-Cov и включает в себя как точечные мутации, так и делеции и вставки различной протяженности [2]. У коронавируса, вызвавшего MERS, S-белок значительно длиннее такового у SARS-Cov-2, и поэтому велики шансы возвращения его в циркуляцию, что может повлечь глобальную биокатастрофу, намного превосходящую по своим масштабам пандемию Covid-19.

Что же касается продолжающейся пандемии Covid-19, то один из худших сценариев ее развития – длительная череда волн заражения возникающими новыми штаммами SARS-Cov-2 с меняющимся пандемическим потенциалом (по уровням заболеваемости и летальности). Наряду с существенными различиями ныне используемых вакцин по иммуногенности и нейтрализующей активности в отношении разных вариантов SARS-Cov-2 и уровней вакцинирования стран новые варианты SARS-Cov-2 будут определять формирование в мире калейдоскопической картины распространения Covid-19. Даже при 100% вакцинации населения носительство SARS-Cov-2 не будет устранено, что может быть источником возникновения новых штаммов. С этим видением проблемы будущих коронавирусных вспышек и пандемий переключаются тезисы доклада правительственной группы советников по чрезвычайным ситуациям властей Великобритании (SAGE) о возможных сценариях развития мутаций коронавирусов [22], которые можно оценить как своевременные и предостерегающие. Бесспорно, что раннее распознавание пандемического потенциала вновь возникающих штаммов коронавирусов по их молекулярным характеристикам способствовало бы предотвращению их глобального распространения.

Для защиты против Covid-19 ныне доступны несколько вакцин. Впервые в истории человечества за короткие сроки исследователи смогли обеспечить мир вакцинами уже в период самой пандемии, успешно блокировав ее распространение в ряде стран. Однако быстро возникающие новые штаммы коронавируса блокируют усилия по предотвращению распространения пандемии. Повторное заражения переболевших, как и заражение вакцинированных, – не редкость, что может быть вызвано формированием лишь штаммоспецифического иммунитета. Антитела к SARS-Cov-2 после перенесенной инфекции могут быстро элиминироваться, что, возможно, обусловлено наличием у них аутореактивности из-за присутствия в белках SARS-Cov-2 множества последовательностей, гомологичных разным белкам человека.

Обсуждая проблемы создания вакцин против Covid-19, нельзя не коснуться другой параллели между вирусами гриппа и коронавирусом, связанной с авидностью вырабатываемых к ним антител. По сравнению с другими вирусами, например, полиовирусом или вирусами гриппа, коронавирус SARS-CoV-2, как и ВИЧ, обрекает антитела к S-белку на сниженную авидность. Как известно, в структуре антител различают два «плеча» связывания с антигеном, составленные из переменных областей тяжелой и легкой иммуноглобулиновых цепей. Наибольшей прочности связывание антитела с антигеном (авидности) достигается, когда оба «плеча» антитела вовлечены в связь с антигенами, т.е. когда реализуется перекрестное связывание молекулы антитела с двумя пространственно разделенными антигенами. Плотность спайков из S-белков на поверхности вирионов коронавируса еще ниже, чем число шипов у ВИЧ, при том, что размеры поверхности первого выше второго. Для сравнения: у ВИЧ количество шипов на поверхности вириона составляет 72 [11], а у коронавируса 24±9 спайков [12]. Следовательно, авидность антител к S-белку так же низка, как и в случае антител к ВИЧ. Поэтому определение уровня антител у переболевших или вакцинированных против Covid-19 слабо отражает степень защищенности индивидуума от заражения вирусом (среди антител могут превалировать не обладающие нейтрализующей активностью), и не удивительна распространенность повторного заражения им переболевших, как и инфицирование им ранее вакцинированных из-за ускользания вируса от антител. Кроме того, как невысокая авидность антител, так и моноштаммспецифичность вакцин способствуют возникновению новых мутантов, ускользанию их от ИС и отягощению инфекционного процесса.

Не оставляя надежды относительно возможности разработки подхода к прогнозированию долговременности иммунитета, вызываемого вакцинами против Covid-19, в данном исследовании предпринят также сравнительный анализ S-белка SARS-Cov-2, являющегося основой векторных

вакцин и мРНК вакцин, и поверхностных белков вирусов, вызывающих пожизненный иммунитет у переболевших или вакцинированных против них. Для этого были сопоставлены не сами первичные структуры белков на наличие у них гомологичных последовательностей, а их аминокислотные, дипептидные и трипептидные составы. Аргументацией для сравнения белков на более низком структурном уровне служит то, что реакция ИС запускается узнаванием презентуемого главными комплексами гистосовместимости (МНС) классов I и II антигена (иммунного эпитопа). Известно, что для МНС класса I антигеном является пептид длиной в 8–11 аминокислот, а для МНС класса II – пептид длиной 13–21 аминокислот. При ограниченности числа аллелей МНС у индивидуума и огромном множестве иммунных эпитопов распознавание их на уровне МНС априорно является сильно вырожденным [21]. Первичные структуры иммунных эпитопов, связывающиеся с одним аллелем МНС, составляют мотив. В пределах мотива первичные структуры иммунных эпитопов существенно варьируют, и их родство к конкретному аллелю МНС обусловлено наличием в определенных позициях их первичной структуры якорных аминокислот, которыми они связываются с полостью МНС.

В таблице 7 сопоставлены аминокислотные составы S-белка SARS-Cov-2 и суммарного белка, обозначенного как Σ -белок и охватывающего 9 поверхностных белков вирусов полиомиелита, паротита, краснухи и кори, вакцины против которых вызывают практически пожизненный иммунитет у привитых. Из-за большой разницы сравниваемых длин белков данные по отдельным аминокислотам нормированы на 1000 остатков. Очевидны резкие различия сравниваемых белков по соотношению многих аминокислот, особенно по фенилаланину, пролину, аспарагину и др.

На рисунках 2 и 3 приведены составы дипептидов соответственно для S-белка SARS-Cov-2 и Σ -белка. Различия последних особенно очевидны по составу отсутствующих (выделены серым фоном) и наиболее часто встречающихся дипептидов. Из 8 трипептидов SPN, LTL, DTV, LRT, LTI, SLS, LAG и TLL, являющихся общими для поверхностных белков вирусов, вызывающих пожизненный иммунитет, лишь 3 последних в списке обнаружены в S-белке SARS-Cov-2. Наконец, тетрапептид ALGV также не обнаруживался в S-белке SARS-Cov-2. Недостатком предпринятого подхода является то, что сравниваются отдельные белки вирусов,

а вакцинные штаммы вирусов, вызывающих пожизненный иммунитет, изготовлены из цельных вирусов. Ценность его для прогнозирования долговременности иммунитета, вызываемого вакцинами против коронавирусов, будет установлена лишь по прошествии пандемии Covid-19 и дальнейшему формированию чувствительности вакцинированной части населения к коронавирусам.

В итоге же можно заключить, что выполненное сравнение свидетельствует не в пользу предположения о формировании долговременного (пожизненного) иммунитета вакцинами на основе S-белка SARS-Cov-2.

Очевидность невозможности обуздания пандемии Covid-19 вакциной к одному штамму ведет к поиску других стратегий, нацеленных на создание вакцин, индуцирующих антитела с широко нейтрализующей активностью. К примеру, возможно конструирование мозаичных или химерных вакцин, содержащих в себе эпитопы разных штаммов коронавирусов. Обнаружение у небольшого числа переболевших не тяжелой формой Covid-19 антител с широким спектром нейтрализующей активности порождает оптимизм в отношении возможности производства таких моноклональных антител для пассивной иммунотерапии или использования ретровакцинологии для создания иммуногенов слепков с этих антител или конструирования структур эпитопов, индуцирующих синтез антител с широким профилем активности [13]. Одна из новых перспектив связана с разработкой суперантител из выделенных из крови переболевших антител к коронавирусу с широким спектром нейтрализующей активности. Это направление реализуется в настоящее время многими фармацевтическими компаниями. Посредством биотехнологий выделенные моноклональные антитела оптимизируются по нескольким параметрам: удлиняется время их полужизни при циркуляции в организме, увеличивается нейтрализующая активность, модулируются эффекторные функции, опосредуемые константной (Fc) областью антител с целью активировать через них разные клетки ИС, обладающие Fc-рецепторами. Модифицированные антитела обладают не только нейтрализующей активностью против многих циркулирующих в мире штаммов SARS-Cov-2, но и способны обеспечивать защиту организма от них не менее года лишь одной введенной дозой. Предполагается широкое использование суперантител в случае угрозы перехода коронавирусной инфекции в тяжелую форму [14].

Таблица 7. Аминокислотный состав S-белка SARS-Cov-2 и суммарного белка поверхностных белков вирусов, вызывающих пожизненный иммунитет

Table 7. Amino acid content of S-protein and the summary protein of surface proteins of viruses inducing lifelong immunity

	K	R	H	D	E	F	C	L	I	V	A	Y	W	F	G	M	N	Q	S	T	(L)
S SARS	48	33	13	49	38	46	31	85	60	76	62	42	9	60	64	11	69	49	78	76	1273
Σ -белок	33	45	26	41	36	66	29	92	55	71	79	38	16	36	67	21	54	40	79	78	3381

Рисунок 2. Частота встречаемости дипептидов в S-белке SARS-Cov-2 (Wuhan-Hu-1)
 Figure 2. Occurrence of dipeptides in SARS-Cov-2 (Wuhan-Hu-1) S-protein

	К	Р	Н	Д	Е	Р	С	Л	И	В	А	У	У	Р	Р	М	Н	О	С	Т
К	2	4	1	1	2	2	3	5	3	5	1	3	1	3	4	1	8	4	5	3
Р	2	1	0	5	2	0	0	5	1	5	5	0	0	5	3	0	1	1	4	2
Н	1	1	0	1	0	0	0	1	0	3	3	1	1	1	1	0	0	0	1	2
Д	4	2	0	2	3	5	3	9	7	4	3	2	0	3	3	0	2	1	8	1
Е	3	1	1	2	1	3	3	4	5	6	1	1	0	3	3	1	3	2	4	1
Р	1	3	1	4	1	3	2	6	4	4	4	1	1	8	3	0	1	4	2	5
С	1	0	1	2	1	1	4	3	0	5	3	2	0	1	4	1	2	0	4	5
Л	5	1	5	7	3	11	3	10	8	6	4	4	0	3	8	2	6	9	5	8
И	4	4	2	4	1	3	4	4	3	4	12	4	1	1	6	1	3	2	5	8
В	4	4	0	5	4	2	2	12	5	7	6	8	0	8	3	1	8	2	8	8
А	1	2	1	6	4	4	0	8	7	4	6	5	2	0	8	1	3	5	8	4
У	2	3	2	1	4	1	0	3	3	4	2	3	0	4	4	0	4	5	5	4
У	0	1	0	0	0	1	0	1	1	0	0	1	0	2	0	1	2	0	0	2
Р	6	4	1	2	3	4	3	7	3	6	4	1	0	1	7	0	10	5	4	6
Р	7	2	0	6	1	1	3	3	7	12	7	4	3	6	3	0	3	2	4	8
М	0	0	0	1	1	0	0	1	1	1	1	1	0	1	0	0	0	1	3	2
Н	4	2	1	4	3	1	5	10	5	5	4	3	0	9	8	0	7	4	8	5
О	3	1	0	5	3	6	1	5	6	2	2	4	0	3	2	1	2	2	6	8
С	6	1	0	0	4	3	4	5	3	10	8	4	1	10	5	1	13	4	8	9
Т	5	5	1	4	7	7	0	6	4	4	3	2	2	5	7	2	10	9	7	6

Рисунок 3. Частота встречаемости дипептидов в Σ -белке
 Figure 3. Occurrence of dipeptides in Σ -protein

	К	Р	Н	Д	Е	Р	С	Л	И	В	А	У	У	Р	Р	М	Н	О	С	Т
К	5	2	3	10	7	3	4	15	12	7	1	1	2	13	7	0	6	5	6	11
Р	5	10	7	7	8	10	2	21	12	17	16	1	4	11	9	2	6	4	9	11
Н	4	5	6	3	1	11	0	3	8	4	10	3	5	2	9	2	4	7	6	11
Д	7	9	5	9	2	14	3	17	4	10	7	6	3	9	12	4	10	5	9	11
Е	2	5	6	7	3	5	1	15	11	11	12	4	6	6	10	6	6	3	14	9
Р	3	15	7	13	13	27	6	21	13	20	24	12	8	5	29	6	9	5	12	23
С	4	6	8	0	10	4	4	7	3	7	15	5	3	6	12	1	6	5	8	8
Л	10	19	3	12	12	24	7	27	10	32	33	10	2	10	32	4	14	12	43	28
И	9	10	4	12	7	15	6	16	7	14	17	4	3	4	10	6	23	6	16	9
В	13	16	1	10	13	25	7	21	16	14	14	10	7	12	13	5	16	14	27	25
А	4	14	7	11	11	30	19	36	12	25	35	9	3	8	18	4	8	9	24	34
У	6	4	3	4	2	5	3	16	8	11	6	11	1	8	15	2	7	10	10	11
У	3	0	3	5	1	3	5	3	5	6	13	0	5	0	7	0	3	5	1	2
Р	7	5	4	3	6	5	7	8	5	8	13	9	3	3	6	2	3	6	12	19
Р	8	5	11	7	14	15	11	31	10	24	28	9	3	8	21	4	14	10	19	18
М	3	4	2	3	7	3	2	4	6	5	2	5	0	2	5	2	6	1	7	4
Н	4	9	3	8	2	18	13	11	12	9	18	6	2	5	9	6	11	18	13	15
О	3	9	5	6	2	8	3	22	8	12	13	10	1	2	8	2	4	6	13	12
С	14	13	4	15	7	24	12	24	17	17	13	18	4	11	20	5	21	8	26	17
Т	6	15	12	11	12	22	7	26	19	26	31	11	5	9	15	8	16	12	14	25

То, что антитела с широким спектром нейтрализующей активности против штаммов SARS-Cov-2 выявлены в результате естественного течения инфекции, можно рассматривать как

аргумент в пользу предпочтительности использования для иммунизации вакцин из убитых или слабовирулентных живых возбудителей из-за полноты представленности в них иммунных эпитопов

и, соответственно, выработки к ним поликлональных антител, обеспечивающих вовлечение разных защитных механизмов ИС, чего трудно достичь посредством вакцин, полученных методами генной или белковой инженерии и лишь частично отображающих антигенный образ вириона. Кроме того, в отличие от методов белковой и генной инженерии, культивирование вируса для наращивания его массы в процессе изготовления убитой или ослабленной вакцин порождает множество вирионов с более разнообразным антигенным спектром в результате стохастического возникновения мутаций.

Стратегии получения новых типов вакцин были порождены безвыходной ситуацией в поисках вакцины против ВИЧ. При всей привлекательности идеологии этих подходов они сопряжены пока со множеством проблем и барьеров, которые предстоит долго преодолевать. Какие это проблемы? Так, синтез антител с широким профилем активности является редким событием, пул В клеток-предшественников, запрограммированных на синтез таких антител, немногочисленный, а сами эти антитела обладают аномальной структурой – более длинными переменными структурами Н цепей, порождаемыми множеством соматических мутаций их генов в герминальных центрах [15–18]. Возникают такие моноклональные широко нейтрализующие антитела через месяцы и годы

течения ВИЧ-инфекции, т. е. появляются, что важно подчеркнуть, в контексте хронической инфекции ВИЧ1, а для практической вакцинологии это означает необходимость многократной иммунизации. К антителам с перекрестной активностью еще на экспериментальном доклиническом этапе испытаний небезуспешно возникают резистентные к ним мутанты вируса. Кроме того, им свойственна выраженная аутореактивность [19]. Неясности связаны и с поиском адекватной экспериментальной модели и долговременности эффекта таких вакцин. На пути создания их не исключается возможность возникновения непреодолимых трудностей, поэтому необходимо совершенствование и развитие новых методов терапии Covid-19, направленных также на неспецифическую модуляцию ИС, обеспечивающую человеческий организм резистентностью к широкому кругу инфекционных агентов. Актуальность их особенно обострилась в аспекте новых данных о том, что наиболее активными носителями и распространителями дельта-варианта SARS-Cov-2 являются вакцинированные и им показано обязательное ношение защитных масок [24]. К тому же попытка усилить противостояние новым штаммам SARS-Cov-2 вакцинированием третьей дозой, как это уже иницировано в Израиле, Китае, США и России, вызывает сомнения и связана с неопределенностью относительно ее эффективности остановить распространение Covid-19 [25].

Литература

1. van der Lee R., Buljan M., Lang B., Weatheritt R. J., et al. Classification of Intrinsically Disordered Regions and Proteins. | *Chem. Rev.* 2014, 114, 6589–6631. doi:10.1021/cr400525m.
2. Харченко Е. П. Коронавирус SARS-Cov-2: особенности структурных белков, контагиозность и возможные иммунные коллизии. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика.* 2020;19(2):13–30. doi: 10.31631/2073-3046-2020-19-2-13-30.
3. Харченко Е. П. Вирус испанского гриппа: штрихи к портрету спустя 100 лет. // *Инфекция и иммунитет.* 2018. Т. 8, № 3. С. 325–334. doi: 10.15789/2220-7619-2018-3-325-334.
4. Харченко Е. П. Инвариантные паттерны внутренних белков пандемических вирусов гриппа // *Инфекция и иммунитет.* 2015. Т. 5, № 4. С. 323–330. doi: 10.1101/2020.12.28.424451.
5. Morens D.M., Taubenberger J.K. Pandemic influenza: certain uncertainties. *Rev. Med. Virol.*, 2011, vol. 21, pp. 262–284. doi: 10.1002/rmv.689.
6. McCallum M., Bassi J., De Marco A., Chen A., et al. SARS-CoV-2 immune evasion by the B.1.427/B.1.429 variant of concern. *Science* 2021 doi: 10.1126/science.abi7994.
7. 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.
8. Johnson W.E. Endogenous Retroviruses in the Genomics Era. // *Annu. Rev. Virol.* 2015. Vol. 2, P. 135–159. doi: 10.1146/annurev-virology-100114-054945.
9. 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. Vol. 6, N. 9. P. 2195–2205. doi:10.1093/gbe/evu168.
10. Stedman K. M. Deep Recombination: RNA and ssDNA Virus Genes in DNA Virus and Host Genomes. // *Annu. Rev. Virol.* 2015. Vol. 2, P. 203–217. doi: 10.1146/annurev-virology-100114-055127.
11. Wang W.K., Chen M.Y., Chuang C.Y., Jeang K.T., Huang L.M. Molecular biology of human immunodeficiency virus type 1. *J Microbiol Immunol Infect.* 2000;33(3):131–40.
12. Ke Z., Oton J., Qu K., Cortese M., et al. Structures and distributions of SARS-CoV-2 spike proteins on intact virions. *Nature.* 2020. doi:10.1038/s41586-020-2665-2.
13. Wang L., Zhou T., Zhang Y., Yang E.S. Ultrapotent antibodies against diverse and highly transmissible SARS-CoV-2 variants. *Science.* 2021. doi: 10.1126/science.abh1766.
14. Dolgin E. *Nature Biotechnology* 2021; Vol 39, P: 783–785. doi:10.1038/s41587-021-00980-x
15. Kwong P.D., Mascola J.R. HIV-1 Vaccines based on antibody identification, b cell ontogeny, and epitope structure. // *Immunity.* 2018. Vol. 48, N 5. P. 855–871. doi: 10.1016/j.immuni.2018.04.029.
16. Burton D.R. Advancing an HIV vaccine advancing vaccinology. // *Nat Rev Immunol.* 2019. Vol. 19, N 2. P. 77–78. doi: 10.1038/s41577-018-0103-6.
17. Sok D., Burton D.R. Recent progress in broadly neutralizing antibodies to HIV. // *Nat Immunol.* 2018. Vol. 19, N 11. P. 1179–1188. doi: 10.1038/s41590-018-0235-7.
18. Andrabi R., Bhiman J.N., Burton D.R. Strategies for a multi-stage neutralizing antibody-based HIV vaccine. // *Curr Opin Immunol.* 2018. Vol. 53. P. 143–151. doi: 10.1016/j.coi.2018.04.025.
19. Bajic G., van der Poel C.E., Kuraoka M., et al. Autoreactivity profiles of influenza hemagglutinin broadly neutralizing antibodies. // *Sci Rep.* 2019. Vol. 9, N 1. P. 3492. doi:10.1038/s41598-019-40175-8.
20. 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>.
21. 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>.
22. <https://assets.publishing.service.gov.uk>. Can we predict the limits of SARS-CoV-2 variants and their phenotypic consequences?
23. Puranik A., Lenehan P.J., Silvert E., Niesen M.J.M., et al. Comparison of two highly-effective mRNA vaccines for COVID-19 during periods of Alpha and Delta variant prevalence. Doi:10.1101/2021.08.06.21261707;
24. Riemersma K. K., Grogan B.E., Kita-Yarbro A., Halfmann P., et al. Shedding of Infectious SARS-CoV-2 Despite Vaccination when the Delta Variant is Prevalent - Wisconsin, July 2021. Doi: 10.1101/2021.07.31.21261387.
25. Maxmen A. COVID boosters for wealthy nations spark outrage. *Nature.* 2021. doi.org/10.1038/d41586-021-02109-1

References

1. van der Lee R., Buljan M., Lang B., Weatheritt R. J. et al. Classification of Intrinsically Disordered Regions and Proteins. | Chem. Rev. 2014, 114, 6589–6631. doi:10.1021/cr400525m.
2. Kharchenko E.P. The Coronavirus SARS-Cov-2: the characteristics of structural proteins, contagiousness, and possible immune collisions. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2020;19(2):13–30. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-2-13-30>.
3. Kharchenko E.P. The Spanish influenza virus: treats to the portrait after 100 years // *Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet*, 2018, vol. 8, no. 3, pp. 325–334. doi: 10.15789/2220-7619-2018-3-325-334
4. Kharchenko E. P. The invariant patterns of the internal proteins of pandemic influenza viruses // *Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet*, 2015, vol. 5, no. 4, pp. 323–330. doi: 10.15789/2220-7619-2015-4-323-330.
5. Morens D.M., Taubenberger J.K. Pandemic influenza: certain uncertainties. *Rev. Med. Virol.*, 2011, vol. 21, pp. 262–284. doi: 10.1002/rmv.689
6. McCallum M., Bassi J., De Marco A., Chen A. et al. SARS-CoV-2 immune evasion by the B.1.427/B.1.429 variant of concern. *Science* 2021 doi: 10.1126/science.abi7994.
7. 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.
8. Johnson W.E. Endogenous Retroviruses in the Genomics Era. // *Annu. Rev. Virol.* 2015. Vol. 2, P. 135–159. doi: 10.1146/annurev-virology-100114-054945.
9. 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. Vol. 6, N. 9. P. 2195–2205. doi:10.1093/gbe/evu168.
10. Stedman K. M. Deep Recombination: RNA and ssDNA Virus Genes in DNA Virus and Host Genomes. // *Annu. Rev. Virol.* 2015. Vol. 2, P. 203–217. doi: 10.1146/annurev-virology-100114-055127.
11. Wang WK, Chen M.Y., Chuang C.Y., Jeang K.T., Huang L.M. Molecular biology of human immunodeficiency virus type 1. *J Microbiol Immunol Infect.* 2000 ;33(3):131–40.
12. Ke Z., Oton J., Qu K., Cortese M. et al. Structures and distributions of SARS-CoV-2 spike proteins on intact virions. *Nature*. 2020. doi:10.1038/s41586-020-2665-2
13. Wang L, Zhou T, Zhang Y, Yang ES, Ultrapotent antibodies against diverse and highly transmissible SARS-CoV-2 variants. *Science*. 2021. doi: 10.1126/science.abh1766.
14. Dolgin E. *Nature Biotechnology* 2021; Vol 39, P. 783–785. doi:10.1038/s41587-021-00980-x.
15. Kwong P.D., Mascola J.R. HIV-1 Vaccines based on antibody identification, b cell ontogeny, and epitope structure. // *Immunity*. 2018. Vol. 48, N 5. P. 855–871. doi: 10.1016/j.immuni.2018.04.029.
16. Burton DR. Advancing an HIV vaccine advancing vaccinology. // *Nat Rev Immunol.* 2019. Vol. 19, N 2. P. 77–78. doi: 10.1038/s41577-018-0103-6.
17. Sok D, Burton DR. Recent progress in broadly neutralizing antibodies to HIV. // *Nat Immunol.* 2018. Vol. 19, N 11. P. 1179–1188. doi: 10.1038/s41590-018-0235-7.
18. Andrabi R, Bhiman J.N., Burton D.R. Strategies for a multi-stage neutralizing antibody-based HIV vaccine. // *Curr Opin Immunol.* 2018. Vol. 53. P. 143–151. doi: 10.1016/j.coi.2018.04.025.
19. Bajic G., van der Poel C.E., Kuraoka M. et al. Autoreactivity profiles of influenza hemagglutinin broadly neutralizing antibodies. // *Sci Rep.* 2019. Vol. 9, N 1. P. 3492. doi:10.1038/s41598-019-40175-8.
20. Kharchenko E.P. 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>.
21. Kharchenko E.P. 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.org/10.31631/2073-3046-2020-19-3-4-20>.
22. <https://assets.publishing.service.gov.uk>. Can we predict the limits of SARS-CoV-2 variants and their phenotypic consequences?
23. Puranik A., Lenehan P.J., Silvert E., Niesen M.J.M. et al. Comparison of two highly-effective mRNA vaccines for COVID-19 during periods of Alpha and Delta variant prevalence. doi:10.1101/2021.08.06.21261707;
24. Riemersma K. K., Grogan B.E., Kita-Yarbro A., Halfmann P., et al. Shedding of Infectious SARS-CoV-2 Despite Vaccination when the Delta Variant is Prevalent - Wisconsin, July 2021. doi: 10.1101/2021.07.31.21261387.
25. Maxmen A. COVID boosters for wealthy nations spark outrage. *Nature*. 2021. doi.org/10.1038/d41586-021-02109-1.

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: 08.06.2021. Принята к печати: 03.08.2021.

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, Russian Federation, St. Petersburg, Toreza pr., 44. +7 (904) 338-22-80, neuro.children@mail.ru.

Received: 08.06.2021. Accepted: 03.08.2021.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

ИНФОРМАЦИЯ РОСПОТРЕБНАДЗОРА

Новая коронавирусная инфекция в Российской Федерации в 2020 году

Всего в Российской Федерации в 2020 г. выявлено более 3 159 млн случаев коронавирусной инфекции в регионах, показатель заболеваемости на 100 тыс. населения составил 2152,63.

Динамика числа заболевших COVID-19 в 2020 г. характеризовалась двумя подъемами заболеваемости и снижением в летний период.

Динамика числа заболевших и госпитализированных с COVID-19 в 2020 г. характеризовалась в период первого подъема заболеваемости большей долей госпитализированных пациентов из общего числа заболевших, в то время как в период повторного подъема заболеваемости в осенне-зимний период 2020 г. доля госпитализированных от общего числа зарегистрированных больных уменьшилась, что связано с оптимизацией терапевтических подходов. В возрастной структуре заболевших COVID-19 отмечено, что преимущественно поражаемым контингентом были лица в возрасте от 30 до 64 лет. Доля детей на протяжении всего периода наблюдения в общей возрастной структуре не менялась. Начиная с 13 недели года доля лиц старше 65 лет также значимо не менялась в общей возрастной структуре заболевших. Тяжелые формы инфекции отмечались преимущественно в возрастной группе старше 55 лет (77,6%).

В структуре заболевших COVID-19 по социальному статусу преобладали работающие лица (40,9%), среди которых на долю медицинских работников приходилось

9,8%. Среди учащихся на долю школьников приходилось 5,1%, студентов – 1,8%, а дети дошкольного возраста в общей структуре больных COVID-19 составили 3,3%.

В связи с неблагоприятной ситуацией по COVID-19 в мире Роспотребнадзором был организован и проводился комплекс противозидемических и профилактических мероприятий по недопущению ввоза и распространения на территории Российской Федерации новой коронавирусной инфекции.

Результатом проведенных мероприятий по повышению доступности тестирования на COVID-19 в Российской Федерации стало увеличение мощности лабораторной базы и количества исследований на новую коронавирусную инфекцию

По состоянию на 31.03.2020 исследования проводились в 221 лаборатории с максимальной суммарной мощностью более 86 тыс. исследований в сутки, из них 60% (52,4 тыс. исследований) – мощности лабораторий Роспотребнадзора: на 31.12.2020 исследования проводились более чем в 970 лабораториях, в том числе 111 лабораториях системы Роспотребнадзора, максимальная суммарная мощность всех лабораторий, задействованных в тестировании на COVID-19, составила 732,9 тыс. исследований, из них мощность лабораторий Роспотребнадзора – 88,1 тыс. исследований.

Источник: https://www.rosпотребнадзор.ru/upload/iblock/5fa/gd-seb_02.06-_s-podpisyu_.pdf

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-4-19-27>

Территориально-временное распространение COVID-19 в мире в начале пандемии 2020 года

Л. С. Карпова, К. А. Столяров, Н. М. Поповцева, Т. П. Столярова

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

Резюме

Актуальность. COVID-19 остается серьезной проблемой для всех стран мира, затрагивая все сферы общественной жизни. Основная тяжесть проблемы ложится на здравоохранение. Новая коронавирусная инфекция поставила множество вопросов, в частности касающихся эпидемиологии инфекции. **Цель.** Определить последовательность глобального распространения COVID-19 в начале пандемии 2020 г. и возможное влияние сезонности на её распространение. **Материалы и методы.** Использованы данные по странам Северного и Южного полушарий сайтов «Our World in Data» (раздел «Coronavirus (COVID-19) Cases»), Стопкоронавирус.рф, Университета Джона Хопкинса. Анализ распространения COVID-19 в мире проведен по данным о заболеваемости и летальных исходах от COVID-19 по климатогеографическим зонам. **Результаты и обсуждение.** Определена последовательность пространственно-временного распространения COVID-19 по странам и континентам в начале пандемии в 2020 году. Сходство глобального распространения COVID-19 и «сезонных» эпидемий гриппа А(Н3N2) свидетельствует о распространении этих инфекций по преимущественным путям миграции населения. Для глобального распространения пандемического вируса COVID-19, как и гриппа А(Н1N1), оказалось достаточно 1–1,5 месяца. Пандемия COVID-19 началась в странах Северного полушария в весенне-летний период, но атипичную сезонность часто наблюдали и в начале пандемий гриппа. С другой стороны, получены данные о влиянии сезонности на распространение COVID-19: большая заболеваемость в странах Северного полушария была в зимний период, а в странах Южного полушария, с обратной сезонностью, высокий уровень заболеваемости наблюдали уже в летние месяцы. Поэтому окончательно сделать вывод о сезонности этой инфекции можно будет в последующие годы.

Ключевые слова: пандемия COVID-19, заболеваемость и смертность, глобальное распространение

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Карпова Л. С., Столяров К. А., Поповцева Н. М. и др. Территориально-временное распространение COVID-19 в мире в начале пандемии 2020 года. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2021;20(4): 19–27. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-4-19-27>.

Territorial and Temporary Spread of COVID-19 in the World at the Beginning of the 2020 Pandemic

LS Karpova, KA Stolyarov, NM Popovtseva, TP Stolyarova

Smorodintsev Research Influenza Institute of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia

Abstract

Relevance. COVID-19 remains a serious problem for all countries of the world, affecting all areas of public life. The brunt of the problem falls on health care. The new coronavirus infection has raised many questions, in particular regarding its epidemiology. **Aim.** Determine the sequence of the global spread of COVID-19 at the beginning of the 2020 pandemic and the possible influence of seasonality on its distribution. **Materials and methods.** Data on the countries of the Northern and Southern hemispheres of the sites «Our World in Data» from the section «Coronavirus (COVID-19) Cases». Стопкоронавирус.рф, Johns Hopkins University were used. The analysis of the spread of COVID-19 in the world was carried out based on data on the incidence and deaths from COVID-19 by climatogeographic zones. **Results and discussion.** The sequence of the spatio-temporal spread of COVID-19 across countries and continents at the beginning of the pandemic in 2020 has been determined. The similarity of the global spread of COVID-19 and "seasonal" influenza A(H3N2) epidemics indicates the spread of these infections along the primary migration routes of the population. The global spread of the COVID-19 pandemic virus, as well as influenza A(H1N1), was sufficient for 1–1.5 months. The COVID-19 pandemic began in the Northern Hemisphere in the spring and summer, but atypical seasonality was often observed at the beginning of influenza pandemics. On the other hand, data on the influence of seasonality on the spread of COVID-19 were obtained: the highest incidence in the Northern Hemisphere countries was in the winter, and in the Southern Hemisphere countries,

* Для переписки: Карпова Людмила Серафимовна, д. м. н., старший научный сотрудник, заведующая лабораторией ФГБУ «Научно-исследовательский институт гриппа имени А. А. Смородинцева» Минздрава России, 197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 15/17. +7(812) 499-15-32 (33), epidlab@influenza.spb.ru. ©Карпова Л. С. и др.

** For correspondence: Karpova Ludmila Serafimovna, Dr. Sci. (Med.), senior researcher, head of laboratory, The Federal State Budgetary Institution «Smorodintsev Research Influenza Institute» of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 15/17, prof. Popov street, Saint-Petersburg, 197376, Russia. +7(812) 499-15-32 (33), epidlab@influenza.spb.ru. ©Karpova LS, et al.

with reverse seasonality, a high incidence was observed already in the summer months. Therefore, it will be possible to make a final conclusion about the seasonality of this infection in the following years.

Keywords: COVID-19 pandemic, morbidity and mortality, global spread
No conflict of interest to declare.

For citation: Karpova LS, Stolyarov KA, Popovtseva NM et al. Territorial and temporary spread of COVID-19 in the world at the beginning of the 2020 pandemic. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2021;20(4): 19–27 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-4-19-27>.

Введение

COVID-19 – серьезная проблема для всех стран мира, затрагивающая все сферы общественной жизни; основная тяжесть ее ложится на здравоохранение. Новая коронавирусная инфекция поставила множество вопросов, в частности, касающихся эпидемиологии инфекции [1].

Цель исследования – определить последовательность глобального распространения COVID-19 в начале пандемии 2020 г. и возможное влияние сезонности на ее распространение.

Материалы и методы

Для изучения распространения COVID-19 в мире использованы данные по странам Северного и Южного полушарий сайтов «Our World in Data» (раздел «Coronavirus (COVID-19) Cases»), Стопкоронавирус.рф, Университета Джонса Хопкинса [1–3].

Анализ распространения COVID-19 в мире проведен по данным о заболеваемости и смертности по климатогеографическим зонам, принятым Всемирной организацией здравоохранения относительно гриппа. Это близкие по климату географические группы стран, областей или территорий со схожими схемами надзора за гриппом и другими ОРВИ [4]. К странам с тропическим климатом принято относить страны, расположенные от экватора до 23° северной широты и до 23° южной широты, а с умеренным климатом – выше 23° северной широты и ниже 23° южной широты.

Рассчитаны абсолютные и интенсивные показатели динамики заболеваемости и смертности по неделям с февраля 2020 г. по март 2021 г. в каждой климатогеографической зоне. Начало подъема заболеваемости COVID-19 на каждой территории определяли по первой неделе с уровнем заболеваемости 1 случай на 10 000 населения для стран Европы и Америки и 0,1 случая на 10 000 населения для стран Азии, Океании и Африки.

Результаты и обсуждение

Данные о заболеваемости и смертности от новой коронавирусной инфекции, полученные из 193 стран, были сгруппированы по 18 климатогеографическим зонам.

В Западном полушарии были две зоны с умеренным климатом: страны Северной Америки (США, Канада) и Южной Америки (4 страны – Аргентина,

Чили, Парагвай и Уругвай) и две зоны с тропическим климатом: страны Центральной Америки и Карибского бассейна (Мексика и 20 других стран) и Южной Америки (8 стран – Бразилия, Перу и др.).

В Восточном полушарии в Европе три зоны с умеренным климатом: Северная Европа (10 стран – Великобритания, Финляндия и др.), Юго-Западная Европа (23 страны – Италия, Франция, Германия и др.) и Восточная Европа (11 стран – Чехия, Польша, Россия и др.).

В Азии – три зоны с умеренным климатом: Западная Азия (16 стран – Армения, Грузия, Израиль и др.), Центральная Азия (4 страны – Казахстан, Киргизия, Таджикистан и Узбекистан), Восточная Азия (Китай, Япония, Монголия и Ю. Корея) и две зоны с тропическим климатом: Южная Азия (9 стран – Индия, Афганистан, Иран и др.) и Юго-Восточная Азия, расположенная и в Южном, и в Северном полушариях (11 стран – Камбоджа, Индонезия, Сингапур и др.).

В Африке – четыре зоны с тропическим климатом, из них три в Северном полушарии: Северная Африка (6 стран – Египет, Алжир, Судан и др.), Средняя Африка (10 стран – Камерун, Конго и др.), Западная Африка (16 стран – Гана, Сенегал и др.) и одна зона расположена и в Южном, и в Северном полушарии: Восточная Африка (17 стран – Кения, Мадагаскар, Сомали и др.). Также в Африке – одна зона с умеренным климатом в Южном полушарии – Южная Африка (5 стран – ЮАР и др.).

В Восточном полушарии зоной с умеренным климатом являются Океания, Меланезия и Полинезия (28 стран – Австралия, Новая Зеландия, Каледония и др.), расположенные в Южном полушарии.

Подъем заболеваемости COVID-19 начался в неделю с 27.01 по 02.02.2020 г. в Китае, когда заболеваемость этой инфекцией составила 0,1 на 10 тыс. населения и где в течение первых трех недель отмечен высокий темп прироста заболеваемости (рис. 1).

В эту же неделю (с 27 января по 2 февраля) подъем заболеваемости достиг 0,1 на 10 тыс. населения в странах Восточной Азии (Китай, Монголия, Япония и Корея) (рис. 2). На неделе с 9 по 15.03.2020 г. начался подъем заболеваемости одновременно в странах Океании и Юго-Западной Европы, откуда на следующей неделе (16–22.03) распространился на страны Северной Европы и США, а в неделю с 23 по 29.03 начался подъем

Рисунок 1. Динамика заболеваемости и смертности от COVID-19 населения Китая в 2020 и 2021 годах
Figure 1. Dynamics of morbidity and mortality from COVID-19 in China in 2020 and 2021

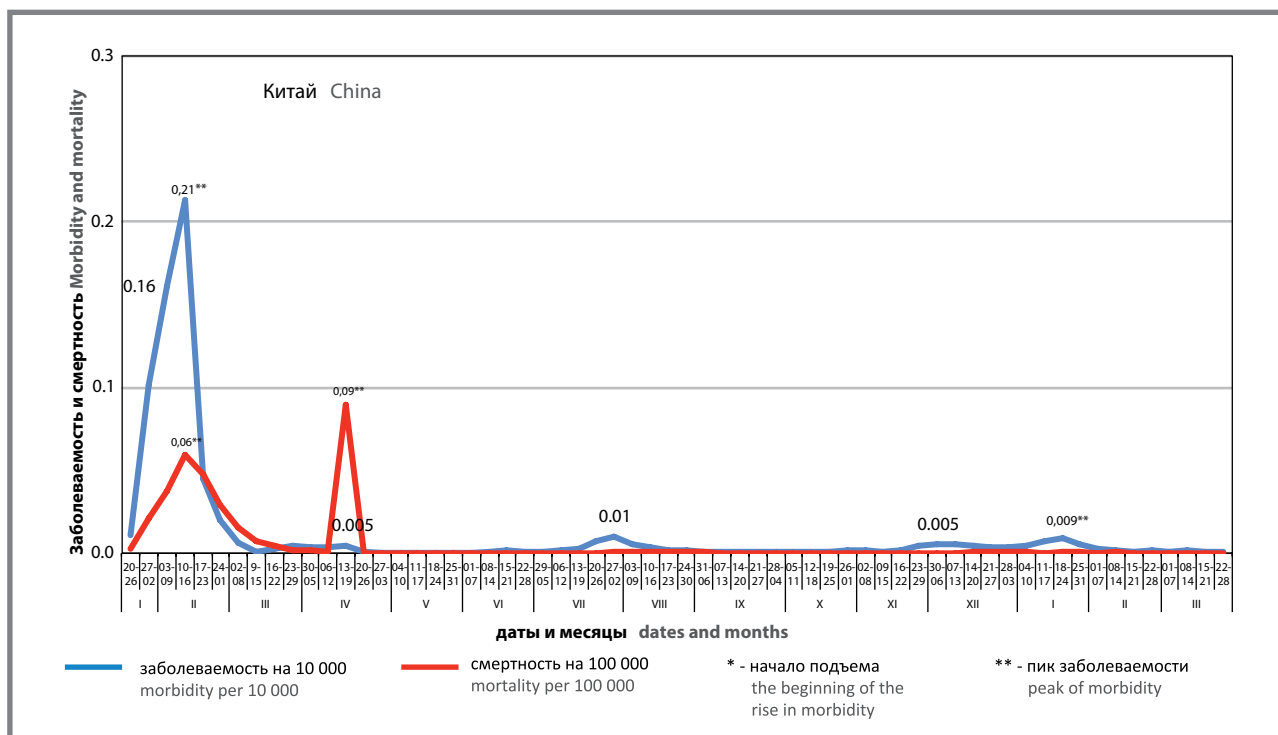
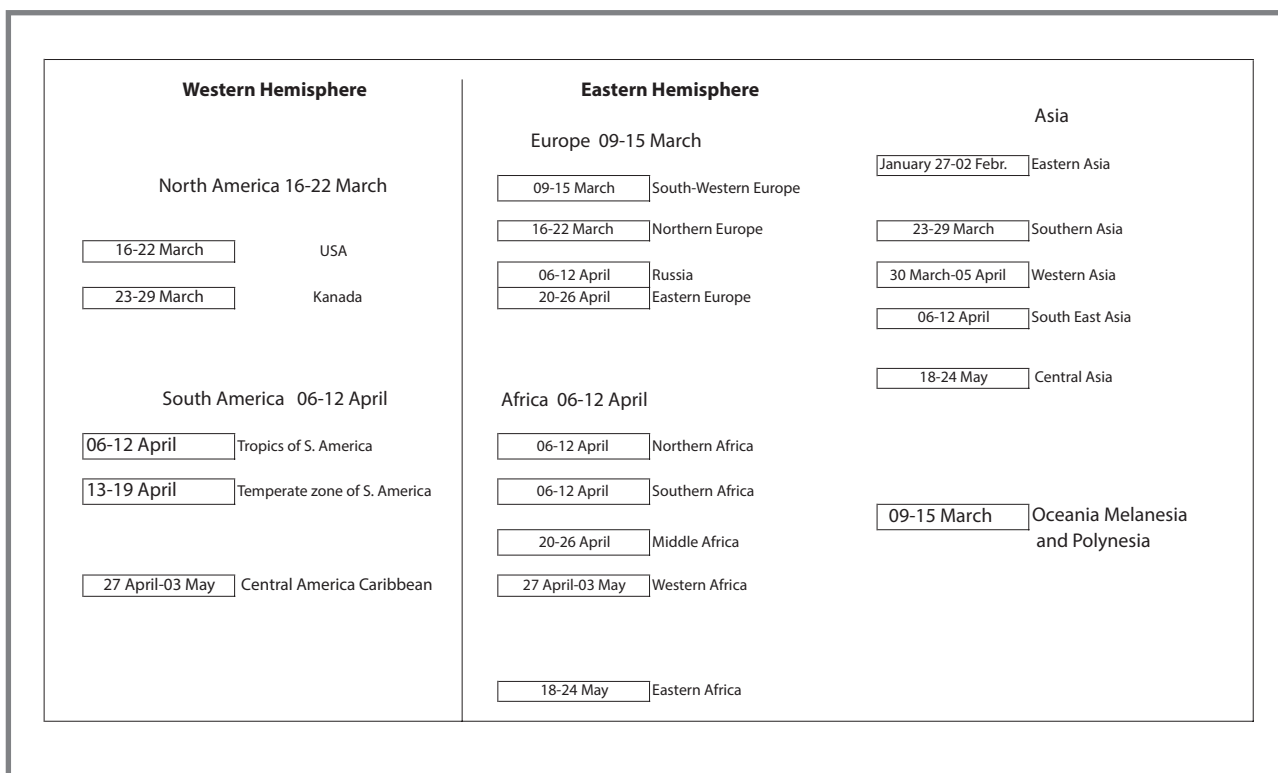


Рисунок 2. Территориально-временное распространение COVID-19 в мире в 2020 году (по первой неделе начала подъема заболеваемости)
Figure 2. Territorial and temporal spread of COVID-19 in the world in 2020 (according to the first week of the beginning of the rise in the incidence)



заболеваемости в Канаде. В ту же неделю начался рост заболеваемости в странах Южной Азии, в следующую неделю (30.03–5.04) – Западной

Азии, затем в неделю 6–12.04 – в странах Юго-Восточной Азии. В неделю с 6 по 12.04 начался подъем COVID-19 одновременно в России,

Original Articles

в странах Северной и Южной Африки и в тропических странах Южной Америки (Бразилия и др.), а на следующей неделе (13–19.04) в странах умеренной зоны Южной Америки (Аргентина и др.). В неделю с 20 по 26.04 подъем заболеваемости начался в странах Восточной Европы

и Средней Африки, 27.04–3.05 – в странах Западной Африки, Центральной Америки и Карибского бассейна. Последними в пандемию весной этого года с 18 по 24.05 были вовлечены страны Центральной Азии и Восточной Африки.

Рисунок 3. Сравнение глобального распространения COVID-19 (2020 г.) с гриппом А(Н3N2) (2002–2008 гг.), соответственно А и В

Figure 3. Comparison of the global spread of COVID-19 (2020) –with influenza A (H3N2) viruses (2002–2008), respectively A, B

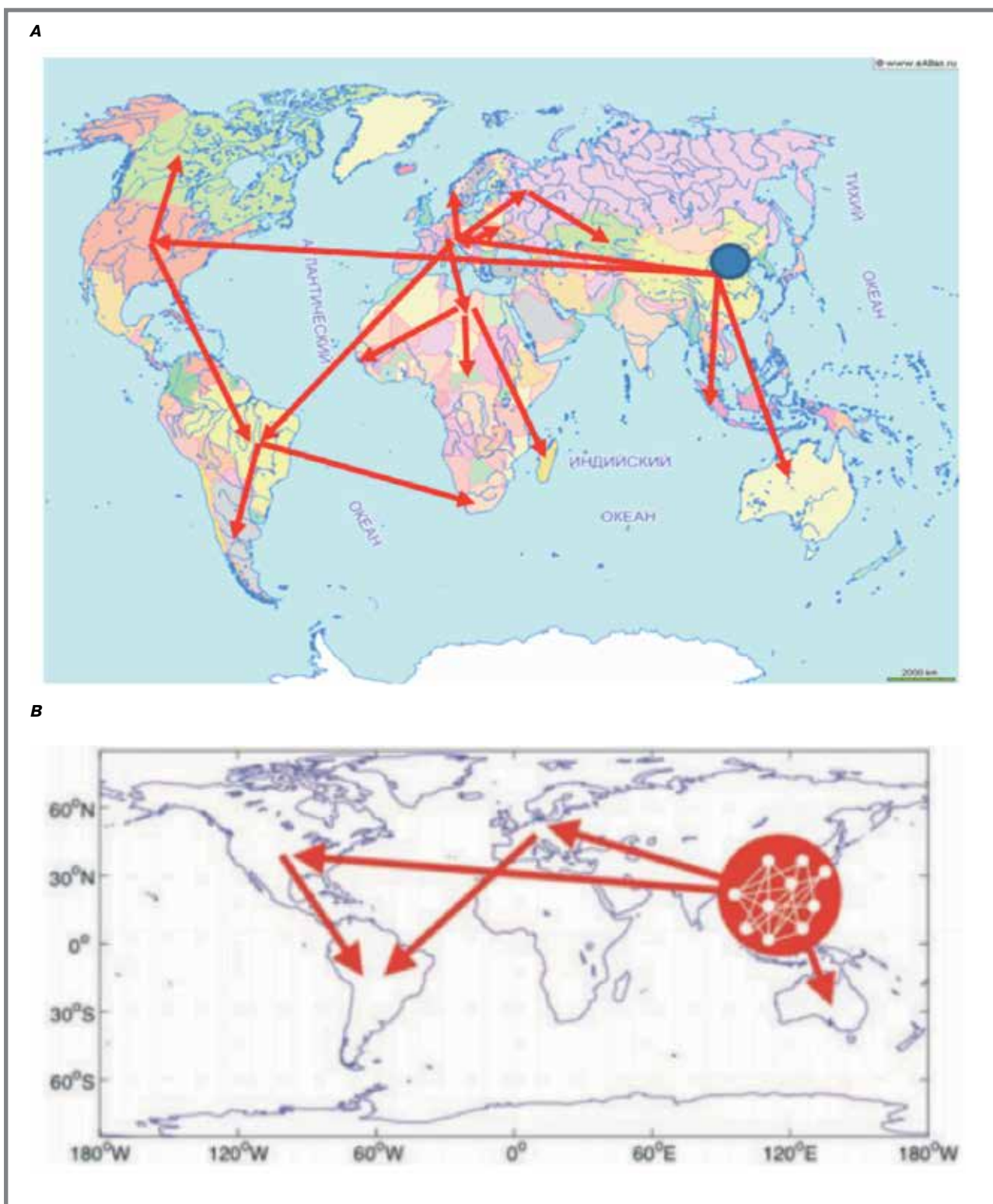
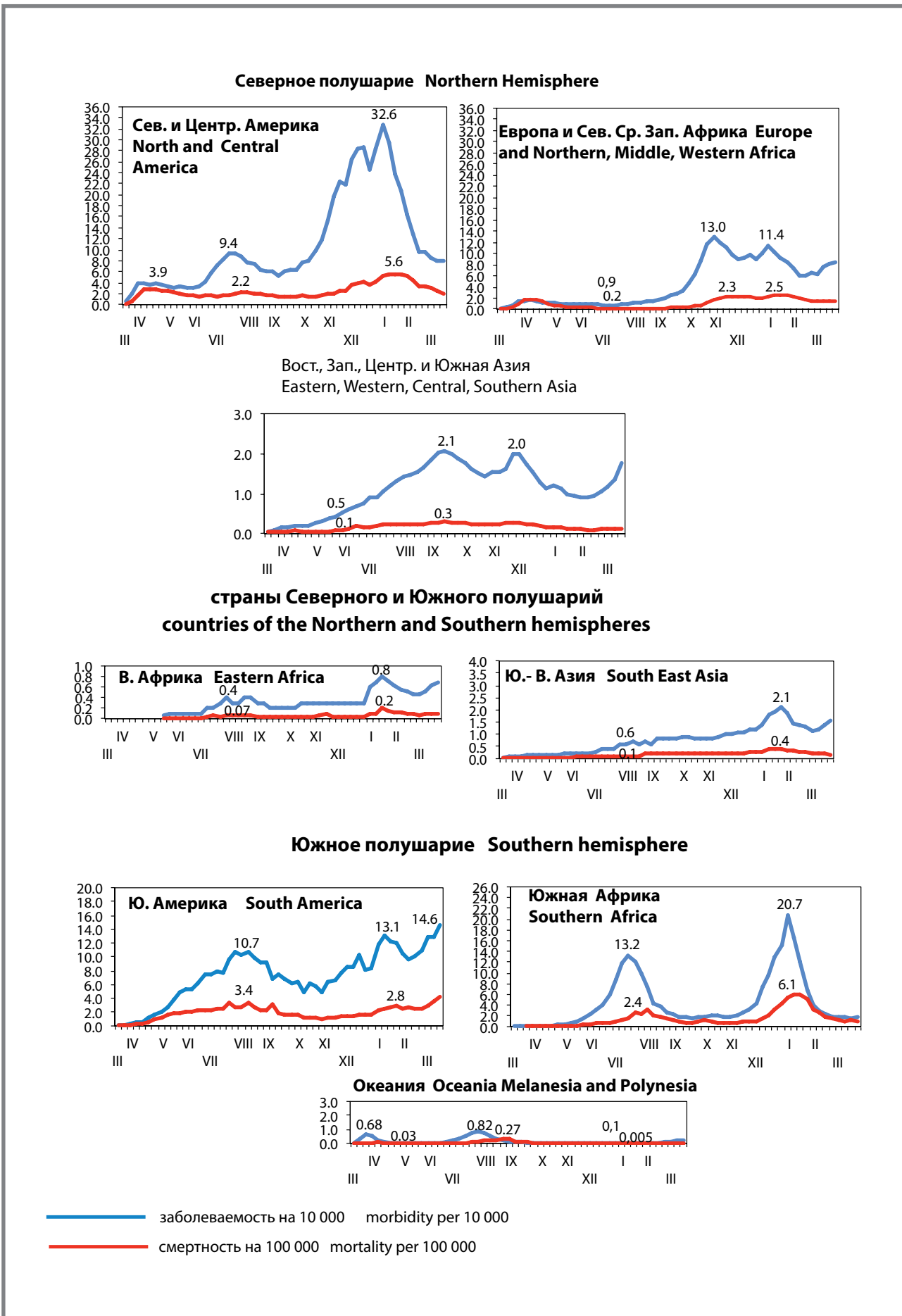


Рисунок 4. Сезонность COVID-19 в странах Северного и Южного полушарий в 2020–2021 гг.
Figure 4. Seasonality of COVID-19 in the Northern and Southern hemispheres in 2020–2021



Original Articles

На рисунке 3 показано сравнение глобального распространения COVID-19 со схемой преимущественного распространения «сезонного» гриппа A(H3N2) с 2002 г. по 2008 г., опубликованной CA Russell, et al. (2008) [5]. Источником происхождения гриппа A(H3N2) авторы, как и большинство других исследователей, считают страны Азии, в том числе Китай [6–8]. Показано проникновение его в Европу, Северную Америку и далее. Распространение гриппа по территории стран Африки не было представлено в связи с недостаточностью на тот период данных по надзору за гриппом. Обращает на себя внимание сходство распространения «сезонного» гриппа с территориально-временным распространением COVID-19 в начале пандемии 2020 г. Это, по-видимому, свидетельствует о том, что COVID-19, как и другие ОРВИ с воздушно-капельным путем передачи, в частности, грипп, распространяется преимущественно по направлениям миграции населения в мире.

С целью изучения сезонности COVID-19 проведено сравнение показателей заболеваемости и смертности на неделях пика в зимние (XII–I) и летние (VII–VIII) месяцы в странах Северного и Южного полушарий. В обоих полушариях было по два подъема заболеваемости – в июле–августе и декабре–январе, при этом второй был выше, чем первый (рис. 4). Исключение составили страны Океании (южное полушарие), где наблюдали один подъем заболеваемости – в августе. Заболеваемость и смертность в зимние месяцы, по сравнению с летними, были выше в странах Северного полушария: в Северной и Центральной Америке в 3,5 и 2,5 раза, в Европе и Северной Африке – в 12,7 раза и 12,5 раза и в Азии (Восточной, Западной, Центральной и Южной) – в 4,0 и 2 раза соответственно.

Страны Восточной Африки и Юго-Восточной Азии находятся и в Северном, и в Южном полушариях. Восточная Африка расположена между 23° северной и 19° южной широты, а Юго-Восточная Азия – 23° северной и 10° южной широты. Заболеваемость в январе была больше в Восточной Африке в 2 раза, а в Юго-Восточной Азии – в 3 раза, а смертность – в 2 раза на обеих территориях.

В странах Южного полушария (Ю. Америка и Ю. Африка) уже в летний сезон подъем заболеваемости был выше, чем в странах Северного полушария. Заболеваемость в январе была больше, чем в августе: в Южной Америке – в 1,2 раза и в Южной Африке – в 1,6 раза, и смертность в Южной Африке – в 2,5 раза, а в странах Южной Америки смертность была одинаковой. В странах Океании заболеваемость была больше в августе в 1,2 раза, а смертность – в 9 раз по сравнению с началом подъема заболеваемости в марте.

Таким образом, и заболеваемость, и смертность в странах Северного полушария были значительно

больше в зимние месяцы, чем в летние, а в странах Южного полушария различия заболеваемости и смертности в зимние и летние месяцы были менее значительными.

Проведено сравнение сезонности COVID-19 в странах с умеренным и тропическим климатом Северного и Южного полушарий. Заболеваемость и смертность от COVID-19 в странах с умеренным климатом Северного полушария были в зимние месяцы выше, чем в летние: в США и Канаде – в 3,8 и 6,6 раза, в Европе – в 10,8 и 12,2 раза, в странах Восточной, Западной и Центральной Азии – в 3,3 раза и в 2 раза (рис. 5). В странах умеренного климата Южного полушария различия показателей в январе и июле были меньше: в странах Южной Америки и Южной Африки заболеваемость была больше в 2,3 и 1,6 раза, а смертность – в 1,5 и 2,5 раза соответственно. В странах тропического пояса обоих полушарий заболеваемость в январе была больше, чем в августе, – в 1,3 раза и 2,6 раза соответственно, и смертность – в 1,1 и 2 раза. В странах Южной Азии пик заболеваемости был только один – в сентябре. То есть в странах тропического климата наблюдали сглаженность сезонности и наличие двух пиков или – реже – одного.

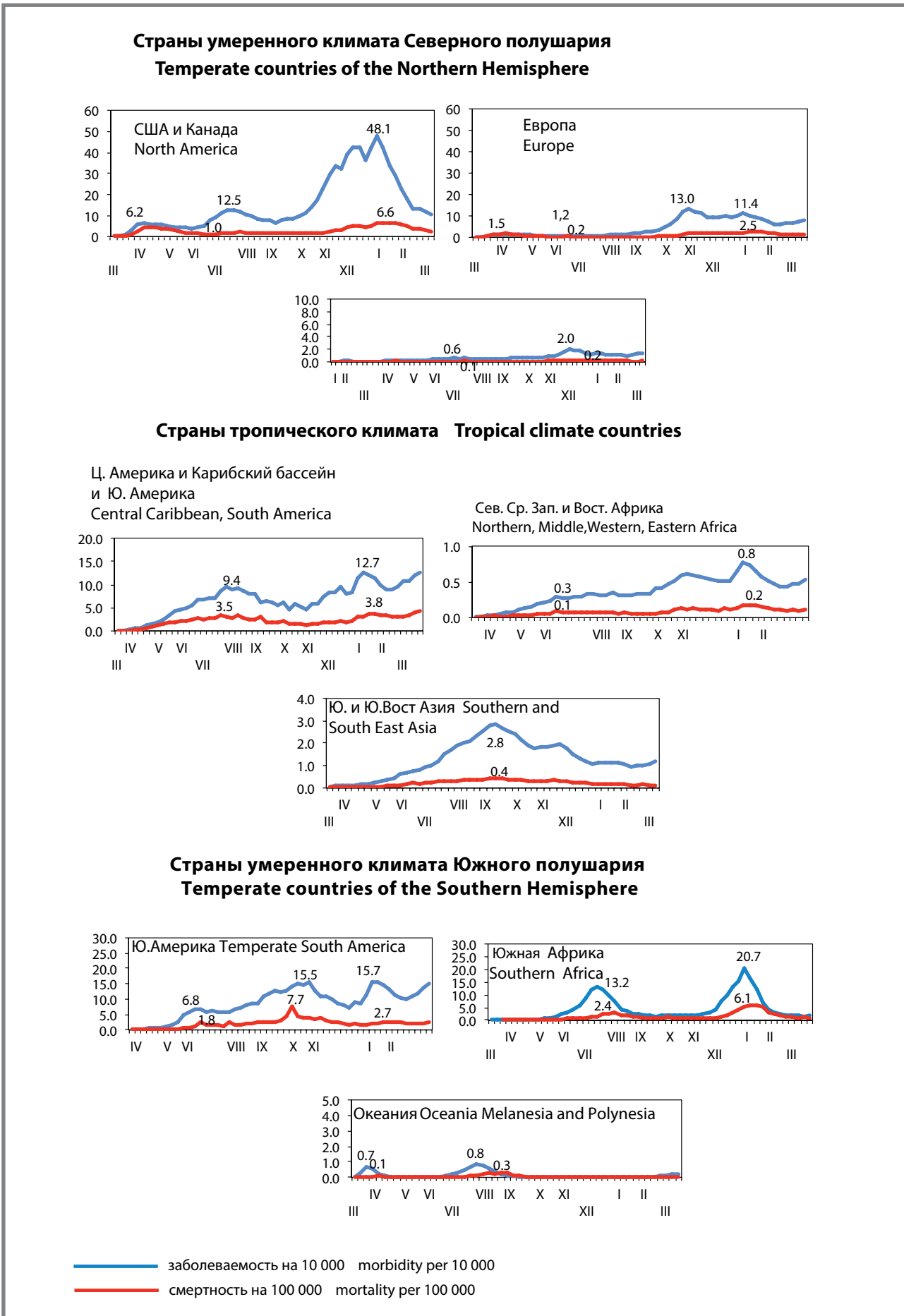
Подъем заболеваемости COVID-19 начался в Китае и других странах Восточной Азии, как и распространение «сезонного» гриппа A(H3N2). Через 1,5 месяца начался подъем заболеваемости одновременно в странах Океании и Юго-Западной Европы, а оттуда на следующей неделе – в странах Северной Европы и США. Из Восточной Азии COVID-19 распространился в Южную Азию, а затем с недельным интервалом – в Западную и Юго-Восточную Азии. Из Европы одновременно пандемия распространилась в Северную и Южную Африку и тропические страны Южной Америки (Бразилия и др.), затем в страны умеренной зоны Южной Америки (Аргентина и др.). В Африке COVID-19 распространился на Среднюю Африку и Западную Африку и на страны Центральной Америки и Карибского бассейна. Последними, уже в мае, в пандемию были вовлечены страны Центральной Азии и Восточной Африки.

Таким образом, для распространения COVID-19 из Китая на все континенты понадобилось около двух месяцев, как и в пандемию гриппа A(H1N1), когда вирус гриппа A/Калифорния/07/09 (H1N1) выявляли на всех континентах уже в начале июня 2009 г., то есть через 1,5 месяца после его выявления в Америке [9,10].

Нами и другими авторами показана зимне-весенняя сезонность циркулировавшей и ранее сезонной коронавирусной инфекции [11,12]. Предположили сезонный параллелизм COVID-19 с гриппом и другими респираторными вирусными инфекциями [13].

Пандемия COVID-19 в 2020 г. началась в весенне-летний период, что не характерно для респираторных вирусных инфекций в странах Северного

Рисунок 5. Сезонность в странах умеренного и тропического климата Северного и Южного полушарий
Figure 5. Seasonality in temperate and tropical climates in the Northern and Southern hemispheres



полушария, но атипичную сезонность часто наблюдали и в начале пандемий гриппа, а затем эпидемии гриппа становились сезонными. Так, первая волна пандемии гриппа A(H1N1) 2009 г. началась в летний сезон, в июне, во многих странах мира за исключением России. А затем, несвойственно рано, началась осенне-зимняя волна – вторая в других странах мира и первая – в конце сентября – в России [14,15]. Такое же раннее начало отмечено учеными и во время предыдущих пандемий [16–19].

Мы видим некоторые признаки влияния сезонности на глобальное распространение COVID-19. Заболеваемость в зимний период в странах Северного полушария с умеренным климатом была во много раз выше по сравнению с летним, и, наоборот, в странах Южного полушария, с обратной сезонностью, наблюдалась относительно высокая заболеваемость уже в летний период, поэтому различия заболеваемости в зимний и летний период были менее выражены. В странах тропического климата отмечена сглаженность сезонности новой коронавирусной инфекции и наличие двух пиков или реже – одного, что наблюдали и при гриппе

в тропических и субтропических странах Южной и Юго-Восточной Азии [20,21].

Заключение

Сходство глобального распространения COVID-19 и «сезонных» эпидемий гриппа A(H3N2) свидетельствует о распространении этих инфекций по преимущественным путям миграции населения.

Для глобального распространения заболеваемости COVID-19, как и пандемического гриппа A(H1N1), оказалось достаточно 1,5–2 месяцев.

Пандемия COVID-19 началась в странах Северного полушария в весенне-летний период, не характерный для распространения сезонных респираторных инфекций. С другой стороны, получены некоторые данные о влиянии сезонности на распространение COVID-19: так, заболеваемость и смертность в странах Северного полушария в зимний период были выше, чем в летний, а в странах Южного полушария, с обратной сезонностью, высокий уровень заболеваемости наблюдали уже в летние месяцы. Поэтому окончательно сделать вывод о сезонности этой инфекции можно будет в последующие годы.

Литература

1. Лукашев А.Н. COVID-19: год вместе // Журнал инфектологии. 2021. Т.13, №1. С.5–12. doi: 10.22625/2072-6732-2021-13-1-5-12. *Statistics and Research. Coronavirus (covid-19) Testing. Our World in Data COVID-19 dataset.* Доступно на: <https://ourworldindata.org/coronavirus-testing>
2. Стопкоронавирус.рф. Доступно на: <https://стопкоронавирус.рф/>
3. Университет Джона Хопкинса. Доступно на: <https://origin-coronavirus.jhu.edu/map.html>
4. Research. Coronavirus (covid-19) Testing. Our World in Data COVID-19 dataset. Доступно на: <https://ourworldindata.org/coronavirus-testing>.
5. Influenza transmission Zones. Доступно на: https://www.who.int/influenza/surveillance_monitoring/updates/Influenza_Transmission_Zones20180914.pdf?ua=1. Last up date: 2018-09-14.
6. Russell C. A., Jones T. C., Barr I. G., et al. The Global Circulation of Seasonal Influenza A(H3N2) Viruses. // *Science*. 2008. 320. 340.
7. Adams B, McHardy AC. The impact of seasonal and year-round transmission regimes on the evolution of influenza A virus. // *Proc. Biol. Soc.* 2010. 278 (Issue 1716): 2249–2256.
8. Lemey P, Rambaut A, Bedford T, Faria N, Bielejec F, et al. Unifying viral genetics and human transportation data to predict the global transmission dynamics of human influenza H3N2. // *PLoS pathog.* 2014. Vol.10, N2. e 1003932.
9. Neher R.A., Bedford T., Daniels R.S., et al. Prediction, dynamics, and visualization of antigenic phenotypes of seasonal influenza viruses Published online March 7, 2016 E17001-E1709.
10. Пелих М. Ю., Карпова Л. С., Маринич И. Г. Распространение гриппа А/Калифорния/07/2009(H1N1)v в странах Северного и Южного полушария // *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2010. Т. 53, № 4. С.18–24.
11. Карпова Л. С., Пелих М.Ю., Маринич И. Г. Эпидемиология гриппа А(H1N1) Калифорния/07/09 в зарубежных странах в сезон 2009–2010 гг. // «Ж. микробиол.» (ЖМЭИ). 2011. № 4. С. 20–24.
12. Карпова Л. С., Воллик К. М., Смородинова Е. А. и др. Влияние гриппа различной этиологии на другие ОРВИ у детей и взрослых в 2014–2016 годах // *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2018. Т. 17, № 6. С. 35–47.
13. Яцышина С. Б., Мамошина М. В., Шипулина О. Ю. и др. Анализ циркуляции коронавирусов человека // *Вопросы вирусологии*. 2020. Т. 65, № 5. С. 267–274.
14. Харченко Е. П. Вакцины против COVID-19: сравнения, ограничения, спад пандемии и перспективы ОРВИ // *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2021. Т. 20, № 1. С. 4–19.
15. Карпова Л. С., Маринич И. Г., Поповцева Н. М., Столярова Т. П. Эпидемиология гриппа А(H1N1) Калифорния/07/09 среди населения 49 городов России в сезон 2009–2010 гг. // «Ж. микробиол.» (ЖМЭИ). 2011. № 3. С. 14–20.
16. Petrova V.N., Russell C.A. The evolution of seasonal influenza viruses. // *Review Nature Microbiol.* 2018. Vol.16, N.1. P.47–60.
17. Аншелес И. М., Фридман Э. А., Стенина Е. С. и др. Некоторые итоги эпидемиологических, иммунологических и вирусологических сопоставлений по материалам эпидемических волн гриппа типа А2 1957 и 1959 гг. в Ленинграде. *Этиология, иммунология и клиника азиатского гриппа.* // Труды института экспериментальной медицины АМН СССР. Л., 1961. С.138–147.
18. Смородинов А. А. Итоги изучения этиологии и иммунологии азиатского гриппа типа А2 в Ленинграде. // *Этиология, иммунология и клиника азиатского гриппа.* Труды института экспериментальной медицины АМН СССР. Л., 1961. С.127–137.
19. Карпухин Г. И. Особенности распространения гриппа А1 в мире и СССР. // *Проблемы гриппа и острых респираторных заболеваний: Сб. науч. тр. ВНИИ гриппа.* Л., 1979. Т.2. С.5–17.
20. Маринич И. Г., Смородинова Е. А., Морозов И. В., Киселев О. И. Пандемия гриппа: прошлое, настоящее, будущее. *Грипп и другие вирусные респираторные инфекции: эпидемиология, профилактика, диагностика и терапия.* Под ред. О.И. Киселева, А. А. Сомининой, И. Г. Маринича. Санкт-Петербург. 2003. С.10–20.
21. Guerche-Séblain C., Caini S., Paget J., et al. Epidemiology and timing of seasonal influenza epidemics in the Asia-Pacific region, 2010–2017: implications for influenza vaccination programs. // *BMC Public Health*. 2019. 19:331. doi.org/10.1186/s12889-019-6647-y.
22. Saha S., Chadha M., Mamun A.A., et al. Influenza seasonality and vaccination timing in tropical and subtropical areas of southern and south-eastern Asia. // *Bull World Health Organ*. 2014. 92:318–330. doi.org/10.2471/BLT.13.124412

References

1. Lukashov AN. COVID-19: One year together. *Zhurnal infektologii*. 2021; 13(1): 5–12 (In Russ). doi: 10.22625/2072-6732-2021-13-1-5-12.
2. *Statistics and Research. Coronavirus (covid-19) Testing. Our World in Data COVID-19 dataset.* Available at: <https://ourworldindata.org/coronavirus-testing>
3. *Стопкоронавирус.рф.* Available at: <https://стопкоронавирус.рф/> (In Russ).
4. *Johns Hopkins University.* Available at: <https://origin-coronavirus.jhu.edu/map.html>
5. WHO 2018. *Influenza transmission Zones.* Available at: https://www.who.int/influenza/surveillance_monitoring/updates/Influenza_Transmission_Zones20180914.pdf?ua=1. Last up date: 2018-09-14.
6. Russell C., Jones TC, Barr IG, et al. The Global Circulation of Seasonal Influenza A(H3N2) Viruses. *Science*. 2008. 320, 340 doi: 10.1126/science.1154137
7. Adams B, McHardy AC. The impact of seasonal and year-round transmission regimes on the evolution of influenza A virus. *Proc. Biol. Soc.* 2010; 278 (Issue 1716): 2249–2256. doi.org/10.1098/rspb.2010.2191.

8. Lemey P, Rambaut A, Bedford T, et al. Unifying viral genetics and human transportation data to predict the global transmission dynamics of human influenza H3N2. *PloS pathog.* 2014; 10(2): e 1003932. doi:10.1371/journal.ppat.1003932.
9. Neher RA, Bedford T, Daniels RS, et al. Prediction, dynamics, and visualization of antigenic phenotypes of seasonal influenza viruses. Published online March 7, 2016 E17001-E1709 www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1525578113
10. Pelikh MY, Karpova LS, Marinich IG. Expansion A/California/07/2009 influenza (H1N1)v in the Northern and Southern Hemisphere. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2010;53(4):18–24 (In Russ).
11. Karpova LS, Pelikh MY, Marinich IG. Epidemiology of influenza A(H1N1) Californiya/07/09 in foreign countries during a season 2009–2010. *Zhurnal mikrobiologii, èpidemiologii i immunobiologii.* 2011. №4. С.20–24 (In Russ).
12. Karpova LS, Smorodintseva EA, Volik KM, et al. The impact of influenza of different etiologies on other ARVI in children and adults in 2014 to 2016. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2018;17(6):35–47 (In Russ). doi.org/10.31631/2073-3046-2018-17-35-47.
13. Yatsyshina SV, Mamoshina MV, Shipulina OYu, et al. Analysis of human coronaviruses. *Problems of Virology.* 2020;65(5):267–274 (In Russ). doi.org/10.36233/0507-4088-2020-65-5-3.
14. Kharchenko EP. Vaccines against Covid-19: Comparison, Limitations, the Decrease of Pandemic and the Perspective of Viral Respiratory Diseases. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2021;20(1):4–19 (In Russ). doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-1-4-19.
15. Karpova LS, Marinich IG, Popovtseva N.M, Stolyarova T.P. The epidemiology of influenza A (H1N1) Californiya/07/09 population 49 cities of Russia in the season 2009 – 2010. *Zhurnal mikrobiologii, jèpidemiologii i immunologii.* 2011;3:14–20 (In Russ).
16. Petrova VN, Russell CA. The evolution of seasonal influenza viruses. *Review Nature Microbiol.* 2018;16(1):47–60. doi: 10.1038/nrmicro.2017. 11
17. Ansheles IM., Friedman E A., Stenina ES., et al. Some results of epidemiological, immunological and virological comparisons based on the materials of the epidemic waves of influenza type A2 in 1957 and 1959 in Leningrad. *Etiology, immunology and clinic of Asian influenza. Proceedings of the Institute of Experimental Medicine of the USSR Academy of Medical Sciences.* L., 1961. P.138–147 (In Russ).
18. Smorodintsev AA. Results of the study of the etiology and immunology of Asian influenza type A2 in Leningrad. *Etiology, immunology and clinic of Asian influenza. Proceedings of the Institute of Experimental Medicine of the USSR Academy of Medical Sciences.* L., 1961. P.127–137 (In Russ).
19. Karpukhin G. I. Features of the spread of influenza A1 in the world and the USSR. *Problems of influenza and acute respiratory diseases. Proceedings of Research Influenza Institute L., 1979; Vol.2. P.5–17 (In Russ).*
20. Marinich IG, Smorodintseva EA, Morozov IV, Kiselev OI. The influenza pandemic: past, present, and future. *Influenza and other viral respiratory infections: epidemiology, prevention, diagnosis and therapy. Saint-Petersburg.* 2003. P. 10–20 (In Russ).
21. El-Guerche-Séblain C, Caini S, Paget J, et al. Epidemiology and timing of seasonal influenza epidemics in the Asia-Pacific region, 2010–2017: implications for influenza vaccination programs. *BMC Public Health.* 2019; 19:331. doi.org/10.1186/s12889-019-6647-y
22. Saha S, Chadha M, Mamun AAl, et al. Influenza seasonality and vaccination timing in tropical and subtropical areas of southern and south-eastern Asia. *Bull World Health Organ.* 2014; 92:318–330 doi.org/10.2471/BLT.13. 124412.

Об авторах

- Людмила Серафимовна Карпова – д. м. н., заведующая лабораторией ФГБУ НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева Минздрава РФ. +7(812) 499-15-33, epidlab@influenza.spb.ru. <http://orcid.org/0000-0001-6621-5977>.
- Кирилл Александрович Столяров – ведущий программист ФГБУ НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева Минздрава РФ. +7(911) 218-32-43, kirill@influenza.spb.ru. <http://orcid.org/0000-0002-1765-2799>.
- Нина Михайловна Поповцева – техник ФГБУ НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева Минздрава РФ. +7(812) 499-15-32, epidlab@influenza.spb.ru.
- Татьяна Петровна Столярова – техник ФГБУ НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева Минздрава РФ. +7(812) 499-15-32, epidlab@influenza.spb.ru.

Поступила: 28.05.2021. Принята к печати: 27.07.2021.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- Ludmila S. Karpova – Dr. Sci. (Med.), head of laboratory The Federal State Budgetary Institution «Smorodintsev Research Influenza Institute» of Ministry of Healthcare of the Russian Federation. +7(812) 499-15-33, epidlab@influenza.spb.ru. <http://orcid.org/0000-0001-6621-5977>.
- Kirill A. Stolyarov – lead programmer The Federal State Budgetary Institution «Smorodintsev Research Influenza Institute» of Ministry of Healthcare of the Russian Federation. +7(911) 218-32-43, kirill@influenza.spb.ru. <http://orcid.org/0000-0002-1765-2799>.
- Nina M. Popovtseva – technician, The Federal State Budgetary Institution «Smorodintsev Research Influenza Institute» of Ministry of Healthcare of the Russian Federation. +7(812) 499-15-32, epidlab@influenza.spb.ru.
- Tatyana P. Stolyarova – technician, The Federal State Budgetary Institution «Smorodintsev Research Influenza Institute» of Ministry of Healthcare of the Russian Federation. +7(812) 499-15-32, epidlab@influenza.spb.ru.

Received: 28.05.2021. Accepted: 27.07.2021.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

ИНФОРМАЦИЯ РОСПОТРЕБНАДЗОРА

Острые инфекции верхних дыхательных путей множественной и неуточненной локализации в Российской Федерации в 2020 году

В 2020 г. острые инфекции верхних дыхательных путей множественной и неуточненной локализации (ОРВИ) составляли более 88 % от числа всех инфекционных и паразитарных болезней, что сопоставимо с данными за последние 10 лет. Среднемноголетняя заболеваемость ОРВИ в Российской Федерации с 2011 г. по 2019 г. составила 20 813 на 100 тыс. населения. В 2020 г. отмечался значительный рост заболеваемости ОРВИ в сравнении с предыдущим годом (на 11,5 %) и среднемноголетним значением – на 8,8% (2019 г. – 20354,99 на 100 тыс. населения), показатель заболеваемости составил 22 710,99 на 100 тыс. населения. Переболело 22,7 % населения страны (зарегистрировано 33,3 млн случаев).

Данный выраженный рост заболеваемости ОРВИ связан с тем, что в 2020 г. случаи COVID-19 с клинической формой ОРВИ в форме государственного статистического наблюдения учитывались совместно с ОРВИ. Учет COVID-19 отдельно проводится с 2021 г. Кроме того, в начале первого зимне-весеннего эпидемического подъема заболеваемости, когда еще не были разработаны методы лабораторной диагностики и не налажено производство диагностических тест-систем, значительная часть не подтвержденных лабораторно заболеваний COVID-19 регистрировалась как ОРВИ и внебольничные пневмонии.

В 2020 г., как и в предшествующий период, заболеваемость детского населения была в 2,8 раза выше заболеваемости совокупного населения. Наибольшее количество случаев заболеваний ОРВИ в течение последних 10 лет (2011–2020 гг.) приходится на детей в возрасте до 17 лет, в 2020 г. их доля составила 53,6 %. В структуре заболеваемости детского населения преобладают дети в возрасте 1–2 года – 80 492,03 на 100 тыс. населения и до 1 года – 79 051,36 на 100 тыс. населения.

Уровень заболеваемости ОРВИ по территориям страны имеет значительные различия: от наименьших показателей 598,16 на 100 тыс. населения в Чеченской Республике, 1 674,14 – в Республике Ингушетия и 2 189,39 в Краснодарском крае до 38 790,56 – в Архангельской области, 42 315,54 – в Республике Коми и 50 770,68 на 100 тыс. населения в Ямало-Ненецком автономном округе.

Наиболее высокая заболеваемость среди детского населения регистрировалась в Ямало-Ненецком автономном округе, Республике Коми, Архангельской области, а также в Республике Карелия, Санкт-Петербурге и Костромской области (выше 93 963,12 на 100 тыс. населения).

Источник: https://www.rosпотребнадзор.ru/upload/iblock/5fa/gd-seb_02.06_-s-podpisyu_.pdf

Интерференция SARS-CoV-2 с другими возбудителями респираторных вирусных инфекций в период пандемии

А. А. Соминина*¹, Д. М. Даниленко¹, К. А. Столяров¹, Л. С. Карпова¹, М. И. Бакаев¹, Т. П. Леванюк¹, Е. И. Бурцева², Д. А. Лиознов¹

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

² ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва

Резюме

Актуальность. Проведение интегративного эпидемиологического и этиологического анализа особенностей развития пандемии COVID-19 в разных странах мира представляет существенный научный и практический интерес в целях повышения готовности систем медицинского и социального обслуживания в период предстоящих пандемий. **Цель.** Определить особенности эпидемического процесса, обусловленного новой коронавирусной инфекцией COVID-19, во всем многообразии ее взаимодействия с вирусами гриппа и другими возбудителями ОРВИ в Российской Федерации. **Материалы и методы.** Исследования проводились в системе традиционного надзора за гриппом, осуществляемого Федеральным центром по гриппу и ОРВИ при НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева и Центром экологии и эпидемиологии гриппа при НИЦ ЭМ им. Н. Ф. Гамалеи в сотрудничестве с региональными опорными базами. Сведения по заболеваемости и госпитализации представлялись Территориальными управлениями Роспотребнадзора. Информация по результатам ПЦР-детекции вирусов гриппа и ОРВИ, включая SARS-CoV-2, поступала из ФБУЗ «Центры гигиены и эпидемиологии» и вводилась on-line в Электронную базу данных ФГБУ «НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева» Минздрава России. Проводилась ПЦР-детекция возбудителей ОРВИ. **Результаты.** Установлено, что ежегодным эпидемиям гриппа, а также развитию второй волны пандемии COVID-19 в сезон 2020–2021 г. предшествовал достаточно выраженный подъем заболеваемости ОРВИ (55,0–67,9 на 10 тыс.), начиная с 38-е по 43-ю неделю, обусловленный активной циркуляцией риновирусов, достигавшей на пике 23–29,0% от числа обследованных больных. Подъем заболеваемости COVID-19 осенью 2020 г. носил поступательный характер, начиная с 41 недели с достижением пиковых значений детекции (от 26,6 до 31,3%) с 47 недели 2020 г. по 4 неделю 2021 г. Длительность и тяжесть COVID-19 заболеваний, требующих госпитализации, отличали пандемию, вызванную вирусом SARS-CoV-2, от эпидемий/пандемий гриппа. Резкие изменения характера эпидемического процесса обнаружены при анализе возрастной структуры заболеваемости и госпитализации – их отчетливое снижение в детских возрастных группах на фоне выраженного роста среди больных возрастной группы 15–64 лет и особенно у пожилых людей ≥ 65 лет. Кривые роста заболеваемости совпадали по времени с повышением активности SARS-CoV-2 на фоне снижения частоты детекции других возбудителей ОРВИ, включая вирусы гриппа и респираторно-синцитиальной инфекции как результат выраженной интерференции между возбудителями. Интересно, что по мере снижения частоты детекции SARS-CoV-2 до 15–19% активность риновирусов, сезонных коронавирусов и метапневмовирусов стала вновь возрастать с 0,7–3,0% до 5,6–6,6%, что свидетельствовало о существовании количественных взаимосвязей показателей интерференции SARS-CoV-2 с другими возбудителями ОРВИ. Наиболее ярко она проявилась в отношении вирусов гриппа и респираторно-синцитиальной инфекции, частота детекции которых в целом за сезон снизилась до 0,04% и 0,3% соответственно. **Выводы.** Установлен феномен интерференции SARS-CoV-2 с другими вирусными респираторными агентами, базирующийся на фактах резкого угнетения циркуляции вирусов гриппа, респираторно-синцитиального вируса и других возбудителей ОРВИ в период активного распространения пандемического коронавируса. Отличительной особенностью пандемии, вызванной SARS-CoV-2, в сравнении с гриппозными эпидемиями оказалась ее высокая продолжительность и тяжесть вызванных им заболеваний. В период пандемии выявлено отчетливое снижение заболеваемости и госпитализации среди детей при их выраженном росте у взрослых и особенно у пожилых людей ≥ 65 лет.

Ключевые слова: эпидемиология, заболеваемость, госпитализация, надзор, молекулярная диагностика, интерференция, вирусы гриппа, SARS-CoV-2, риновирусы, респираторно-синцитиальный вирус, метапневмовирус, сезонный коронавирус, вирус парагриппа, аденовирус

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Соминина А. А., Даниленко Д. М., Столяров К. А. и др. Интерференция SARS-CoV-2 с другими возбудителями респираторных вирусных инфекций в период пандемии. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2021;20(4): 28–39. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-4-28-39>.

* Для переписки: Соминина Анна Адольфовна, д. м. н., профессор, заведующая лабораторией изучения факторов риска при гриппе и ОРВИ ФГБУ «НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева» Минздрава России, 197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 15/17. +7(812) 499-15-29, anna.sominina@influenza.spb.ru. ©Соминина А. А. и др.

Благодарность

Руководство и специалисты Национальных центров по гриппу выражают искреннюю благодарность сотрудникам Центров гигиены и эпидемиологии, эпидемиологам и вирусологам региональных базовых лабораторий, сотрудничающих с Федеральным центром по гриппу и ОРВИ в Санкт-Петербурге и Центром экологии и эпидемиологии гриппа в Москве по вопросам выполнения широкого круга исследований по гриппу и SARS-CoV-2 и регулярное представление данных.

Interference of SARS-CoV-2 with other Respiratory Viral Infections agents during Pandemic

AA Sominina*¹, DM Danilenko¹, KA Stolyarov¹, LS Karpova¹, MI Bakaev¹, TP Levanyuk¹, EI Burtseva², DA Lioznov¹

¹Smorodintsev Research Institute of Influenza of the Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russian Federation

²National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after N. F. Gamalei of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia Federation

Abstract

Background. Integrative epidemiological and etiological analysis of peculiarities of the development of the COVID-19 pandemic in different countries of the world is of significant scientific and practical interest in order to improve the preparedness of medical and social services during the upcoming pandemics. The purpose of the research. To determine the features of the epidemic process caused by a new coronavirus infection COVID-19, in all the diversity of its interaction with influenza viruses and other ARVI agents in the Russian Federation.

Materials and methods. The studies were performed in the system of routine influenza surveillance by the Federal Center for Influenza and ARI at the Smorodintsev Research Institute of Influenza and the Center for Ecology and Epidemiology of Influenza at the National Center for Epidemiology and Microbiology named after N.F. Gamaleya, in cooperation with Regional Collaborating Base Laboratories in accordance with the Order of the Federal Service for Consumer Rights Protection Surveillance and Human Well-being No. 373 of March 31, 2005. Information on morbidity and hospitalization was provided by the territorial Departments of Rospotrebnadzor. Information on the results of PCR detection of influenza and ARVI viruses, including SARS-CoV-2, was received from the «centers for Hygiene and Epidemiology» and was entered on-line into the electronic database of the Smorodintsev Research Institute of Influenza of the Ministry of Health of Russia. «AmpliSens reagent kits produced by the Central Research Institute of Epidemiology were used for PCR detection and subtyping of influenza A and B viruses, to identify ARVI agents, for PCR diagnosis of COVID-19 the kits certified in the Russian Federation of various producers were used. **Results.** It has been established that the annual epidemics of influenza, as well as the development of the second wave of the COVID-19 pandemic in the season 2020–2021 was preceded pronounced increase of incidence rate (55.0 - 67.9 per 10,000), associated with rhinoviruses activity, starting from the week 38 to week 43. 2020, which reached on the peak 23–29.0% of patients examined. The increase of COVID-19 activity in the fall of 2020 began from week 41 with the peak (26.6–31.3%) of detection in the period from the week 47.2020 to week 4. 2021. The duration and severity of COVID-19 diseases, requiring hospitalization, distinguished the SARS-CoV-2 pandemic from influenza epidemics/pandemics. Significant changes in the nature of the epidemic process were found in the analysis of the age structure of morbidity and hospitalization – their distinct decrease in children's age groups against the background of pronounced growth among patients of the age group 15–64 yrs and, especially, in elderly people ≥ 65 yrs. The incidence growth curves coincided in time with an increase in SARS-CoV-2 activity against the background of a decrease in the detection frequency of other ARVI pathogens, including influenza and RSV viruses, as a result of pronounced interference between pathogens. Interestingly, as the frequency of SARS-CoV-2 detection decreased to 15–19%, the activity of rhinoviruses, seasonal coronaviruses and metapneumoviruses began to increase again from 0.7–3.0% to 5.6–6.6%, which indicated the existence of a quantitative relationship between the interference indicators of SARS-CoV-2 with other ARI agents. It was most clearly manifested in relation to influenza and RSV viruses, which detection in general for the season dropped to 0.04% and 0.3% respectively. **Conclusions.** The phenomenon of interference of SARS-CoV-2 with other viral respiratory agents was established, based on the facts of a sharp suppression of the circulation of influenza viruses, respiratory syncytial virus and other ARVI pathogens during the period of active spread of the pandemic coronavirus. A distinctive feature of the SARS-CoV-2 pandemic, in comparison with influenza epidemics, was its long duration and the severity of the diseases caused by that virus. During the period of the pandemic, a clear decrease in the incidence and hospitalization among children was revealed, with their pronounced growth in adults and, especially, in older people ≥ 65 years old.

Keywords: epidemiology, morbidity, hospitalization, surveillance, molecular diagnostics, interference, influenza viruses, SARS-CoV-2, rhinoviruses, respiratory syncytia virus, metapneumovirus, seasonal coronavirus, parainfluenza virus, adenovirus
No conflict of interest to declare.

For citation: Sominina AA, Danilenko DM, Stolyarov KA, et al. Interference of SARS-CoV-2 with other respiratory viral infections agents during pandemic. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2021;20(4): 28–39 (In Russ.). [https://doi: 10.31631/2073-3046-2021-20-4-28-39](https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-4-28-39).

Acknowledgment

The management and specialists of the National Influenza Centers express their sincere gratitude to the leadership of the Centers for Hygiene and Epidemiology, epidemiologists and virologists of regional base laboratories, collaborating with the Federal Center for Influenza and SARS in St. Petersburg and the Center for Influenza Ecology and Epidemiology in Moscow on the implementation of a wide range of studies on influenza and SARS-CoV-2 and regular reporting.

* For correspondence: Sominina Anna A., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Risk Factors Assessment for Influenza and ARI Smorodintsev Research Institute of Influenza of the Ministry of Health of Russia, 15/17, prof. Popov street, Saint Petersburg, 197376, Russia. +7(812) 499-15-29, anna.sominina@influenza.spb.ru. ©Sominina AA, et al.

Введение

Декабрь 2019 – март 2020 г оказались историческими вехами в области вирусологии и эпидемиологии вирусных инфекций, связанными с возникновением нового возбудителя пандемии – SARS-CoV-2 в Китае, – стране происхождения ряда высоко патогенных возбудителей: коронавируса SARS, гриппа субтипов A(H5N1), A(H7N9) и «Гонконгского» гриппа A(H3N2). Как известно, 31 декабря 2019 г. власти Китая впервые официально проинформировали ВОЗ о вспышках пневмонии неясной этиологии в г. Ухань, расположенном в центральной части страны. В начале января 2020 г. было объявлено, что их причиной явился новый вариант коронавируса, обладающий высокой трансмиссивностью и патогенностью. Вскоре новый вирус был выявлен у больных в КНР, Японии и Таиланде, а затем в России, США, Бразилии и Австралии. 11 марта 2020 г., когда вирус был обнаружен уже в 114 странах, а число зараженных в мире достигло 118 тысяч человек, генеральный директор ВОЗ объявил начало пандемии, вызванной вирусом SARS-CoV-2 [1]. Спустя год, 10–11 марта 2021 г., в годовщину со дня объявления ВОЗ пандемии новой коронавирусной инфекции – COVID-19, Постоянный комитет Европейского регионального комитета (ПКРК) сделал заявление с выражением своего искреннего сочувствия и солидарности всем людям, семьям и сообществам, которые были прямо или косвенно затронуты этой пандемией, приведшей почти к 41 млн подтвержденных случаев заболевания и 900 тыс. зарегистрированных случаев смерти только в Европейском регионе ВОЗ, число которых продолжает неуклонно возрастать [2] с появлением все новых мутантов вируса. При этом Китай оказался единственной страной, успешно справившейся в кратчайшие сроки с этой тяжелейшей для всего мира инфекцией, источник происхождения которой до сих пор не выяснен. Установлено глобальное негативное воздействие пандемии COVID-19 на оказание услуг по профилактике, диагностике, лечению и оказанию помощи пациентам с другими нарушениями здоровья, разрушительное воздействие пандемии на все секторы экономики, а также ее социальные последствия. Это потребовало от развитых стран провести в кратчайшие сроки разработку и производство генно-инженерных вакцин, способных эффективно защитить здоровье людей от серьезных последствий COVID-19 [3–5]. В целях повышения готовности систем медицинского и социального обслуживания было необходимо провести углубленный анализ характера развития возникшей пандемии с привлечением методологии эпидемиологического и этиологического анализа на популяционном уровне. По современным представлениям, проведение эпидемиологических исследований требует интеграционного подхода. Изучение возможных взаимоотношений между микроорганизмами, а также механизмов

этого взаимодействия имеет решающее значение и является новым направлением в микробиологии. Недооценка и тем более непризнание того обстоятельства, что микроорганизмы, в том числе вирусы, активно взаимодействуют между собой, существенно снижает возможности в области разработки новых подходов к защите от инфекций, а также адекватного прогнозирования времени возникновения и хода развития эпидемий [6]. Необходимо отметить, что развитие пандемии привело к резкому снижению циркуляции вирусов гриппа, которое проявилось уже летом 2020 г. в странах Южного полушария [7] и в наибольшей мере в сезон 2020–2021 гг. – в странах Северного полушария. Крайне ограниченное число выделенных вирусов гриппа создало определенные трудности при выборе репрезентативных штаммов для включения в состав гриппозных вакцин на сезон 2021–2022 гг. [8]. Это явление, которое обычно связывают с проведением противоэпидемических мероприятий в период пандемии, наблюдалось во многих странах мира при фактическом отсутствии опубликованных данных относительно влияния SARS-CoV-2 на циркуляцию других возбудителей ОРВИ. Мы предположили, что дополнительным фактором, влияющим на палитру циркуляции респираторных вирусов, может быть интерференция между пандемическим вирусом и другими возбудителями ОРВИ. Под термином интерференция в данной работе подразумевали значимое снижение интенсивности циркуляции одних вирусных агентов под влиянием других, активно распространяющихся вирусов, проявляющееся на популяционном уровне.

Цель исследования – определить особенности эпидемического процесса, обусловленного SARS-CoV-2 в Российской Федерации, с оценкой влияния нового пандемического вируса на распространение вирусов гриппа и других возбудителей ОРВИ.

Материалы и методы**Организационные принципы**

Исследования проводились в системе традиционного надзора за гриппом, осуществляемого Федеральным центром по гриппу и ОРВИ при ФГБУ «НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева» и Центром экологии и эпидемиологии гриппа при ФГБУ «НИЦ-ЭМ им. Н. Ф. Гамалеи», признанными ВОЗ в качестве Национальных центров по гриппу (НЦГ), при тесном сотрудничестве с региональными опорными базами в соответствии с приказом Роспотребнадзора № 373 от 31.03.2005 [9]. Сведения по заболеваемости и госпитализации представлялись 60 Территориальными управлениями Роспотребнадзора, расположенными в разных федеральных округах Российской Федерации. Информация по результатам ПЦР-детекции вирусов гриппа и ОРВИ, включая SARS-CoV-2, поступала on-line из ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии» соответствующих регионов и, после входного контроля, вводилась в Электронную базу данных ФГБУ

«НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева» Минздрава России.

Лабораторная диагностика

ПЦР-диагностика проводилась в двух Национальных центрах по гриппу и 57 сотрудничающих региональных лабораториях (РБЛ) в период сезонного подъема заболеваемости (с 40-й недели по 20-ю неделю следующего года). При этом на первом этапе использовали наборы реагентов для детекции вирусов гриппа А и В производства ФГБУ «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора («АмплиСенс Influenza virus A/B-FL»). Пробы, положительные на грипп А, подвергали дальнейшему анализу в целях идентификации субтипов вируса гриппа А(H1N1) и А(H3N2) («АмплиСенс Influenza virus А-тип-FL»), а также для идентификации вируса гриппа А(H1N1)pdm09 («АмплиСенс Influenza virus А/H1-swine-FL»). Пробы, не содержащие вирусов гриппа, использовали для выявления возбудителей ОРВИ («АмплиСенс ОРВИ-скрин-FL»). Начиная с марта 2020 г., все материалы, поступившие от больных ОРВИ, использовались для детекции SARS-CoV-2. При этом применялись наборы различных производителей, сертифицированные в РФ для диагностики COVID-19: наборы для детекции SARS-CoV-2 методом ПЦР (Биолабмикс, CDS-001-100, Россия), набор реагентов для выявления РНК коронавируса SARS/COVID-19 методом ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией «Вектор-OneStepПЦР-CoV-RG» (ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора, Россия), Набор реагентов для экстракции и качественного определения РНК коронавируса SARS-CoV-2 методом ОТ-ПЦР «SARS-CoV-2 FRT» (ФГБУ «НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России) и др.

Представление результатов

Результаты эпидемиологического и лабораторного надзора регулярно представляли в виде Еженедельного Национального бюллетеня в Минздрав России, Роспотребнадзор, ЕРБ ВОЗ, в Сотрудничающие центры ВОЗ и в сотрудничающие региональные опорные базы Федерального центра по гриппу и ОРВИ и Центра экологии и эпидемиологии гриппа.

Статистическая обработка результатов проведена с использованием программы Statistica 6.0. Для сравнения выборочных долей применяли точный критерий Фишера. Нулевые гипотезы отвергались при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Заболеваемость и госпитализация

Изучение особенностей развития эпидемического процесса в сезон 2020–2021 гг. в сравнении с сезонными эпидемиями гриппа за последние пять лет показало необычность эпидемической ситуации, связанной с распространением SARS-CoV-2, которая проявилась в действующей системе

традиционного надзора за гриппом и ОРВИ уже весной 2020 г., когда на фоне снижения эпидемической заболеваемости гриппом, начиная с 20-й недели, наметился рост частоты госпитализации больных (до 2,0–2,7 на 10 тыс. населения), совершенно не свойственный для постэпидемического по гриппу периода. В летний, межэпидемический период показатель госпитализации удерживался также на повышенном уровне (1,7–2,3 на 10 тыс. населения). С началом нового сезона уровень госпитализации стал возрастать и к 49-й неделе достиг необычайно высокого пика (4,8 на 10 тыс. населения). Столь высокого показателя госпитализации не регистрировали в предшествующие 5 сезонов даже на пике эпидемий гриппа. В пандемию уровень госпитализации был выше, чем при эпидемии гриппа, в 1,3–2,1 раза для всего населения и в 11,3–25,5 раза для возрастной группы ≥ 65 лет. При этом заболеваемость в период пандемии оставались на уровне эпидемий средней интенсивности.

В отличие от эпидемий гриппа, которые, как правило, начинались на 3–6-й неделе каждого года (за исключением ранней эпидемии сезона 2016–2017 гг.), развивались быстро, достигая пика на 2–4-й неделе от их начала, подъем заболеваемости COVID-19 осенью 2020 г. носил замедленный поступательный характер: начиная уже с 41-й недели базовая линия заболеваемости гриппом и ОРВИ оказалась превышенной. Далее заболеваемость продолжала нарастать, но достигла пика (96,0 на 10 тыс. населения) лишь на 50-й неделе 2020 г. с очень постепенным снижением в последующие недели вплоть до 11-й недели 2021 г. (срок наблюдения), оставаясь выше постэпидемической базовой линии (рис. 1).

Резкие изменения характера эпидемического процесса в период второй волны пандемии SARS-CoV-2 сравнительно с эпидемиями гриппа обнаружены и при анализе возрастной структуры заболеваемости (рис. 2) и особенно госпитализации: их отчетливое снижение в детских возрастных группах на фоне выраженного роста среди больных возрастной группы 15–64 лет и пожилых людей ≥ 65 лет.

Таким образом, взрослые и особенно пожилые больные составили группы повышенного риска госпитализации, что также отличало пандемию COVID-19 от ежегодных сезонных эпидемий гриппа (рис. 3).

Интеграционный анализ этиологии и заболеваемости

Анализ этиологии ОРВИ проведен по результатам ПЦР-тестирования клинических образцов в целях выявления вирусов гриппа А и В, а также семи возбудителей ОРВИ – вирусов парагриппа, респираторно-синцитиального вируса (РСВ), аденовирусов, риновирусов, коронавируса, метапневмовирусов и бокавирусов. Начиная с марта 2020 г.,

Рисунок 1. Относительные показатели заболеваемости и госпитализации больных с гриппом и другими ОРВИ, включая COVID-19, с 40-ю недели 2015 г. по 11-ю неделю 2021 г.

Figure 1. Relative rates of incidence and hospitalization of patients with influenza and other ARI, including COVID-19, from 40th week 2015 to 11th week 2021

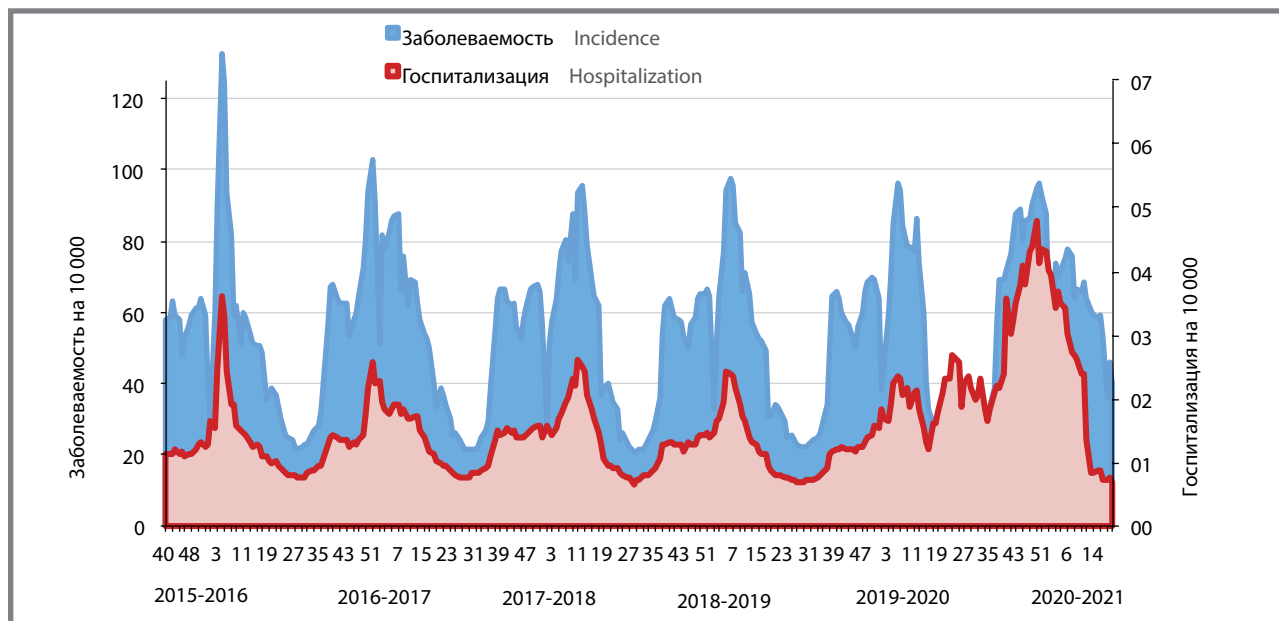
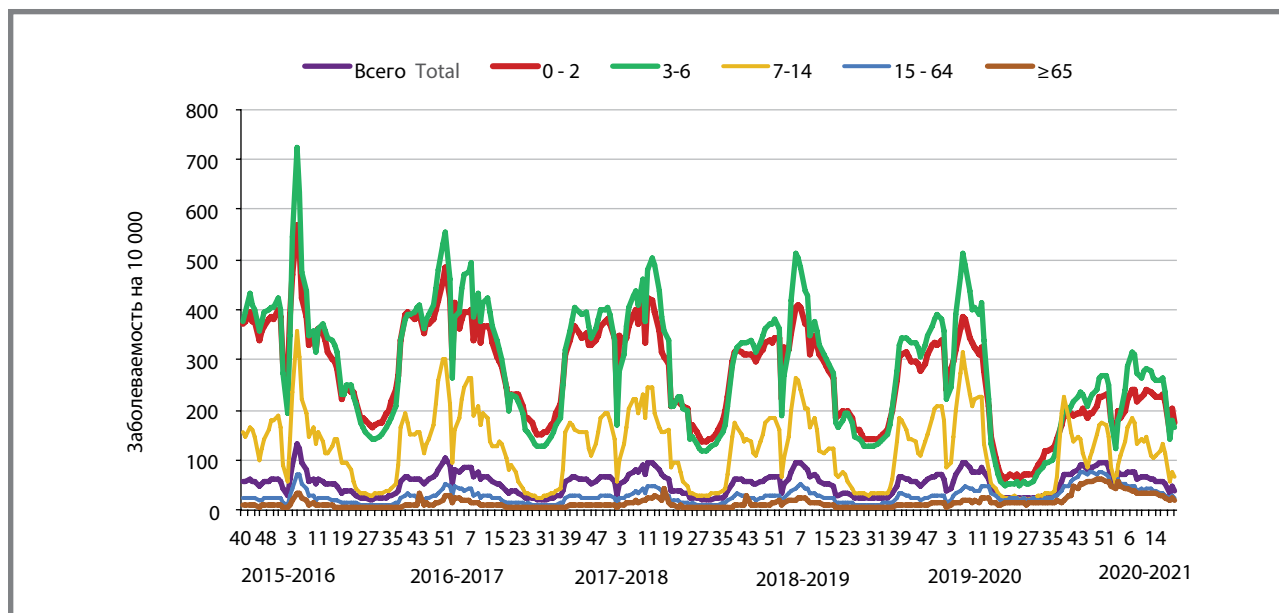


Рисунок 2. Заболеваемость в разных возрастных группах населения в период эпидемий гриппа и пандемии COVID-19

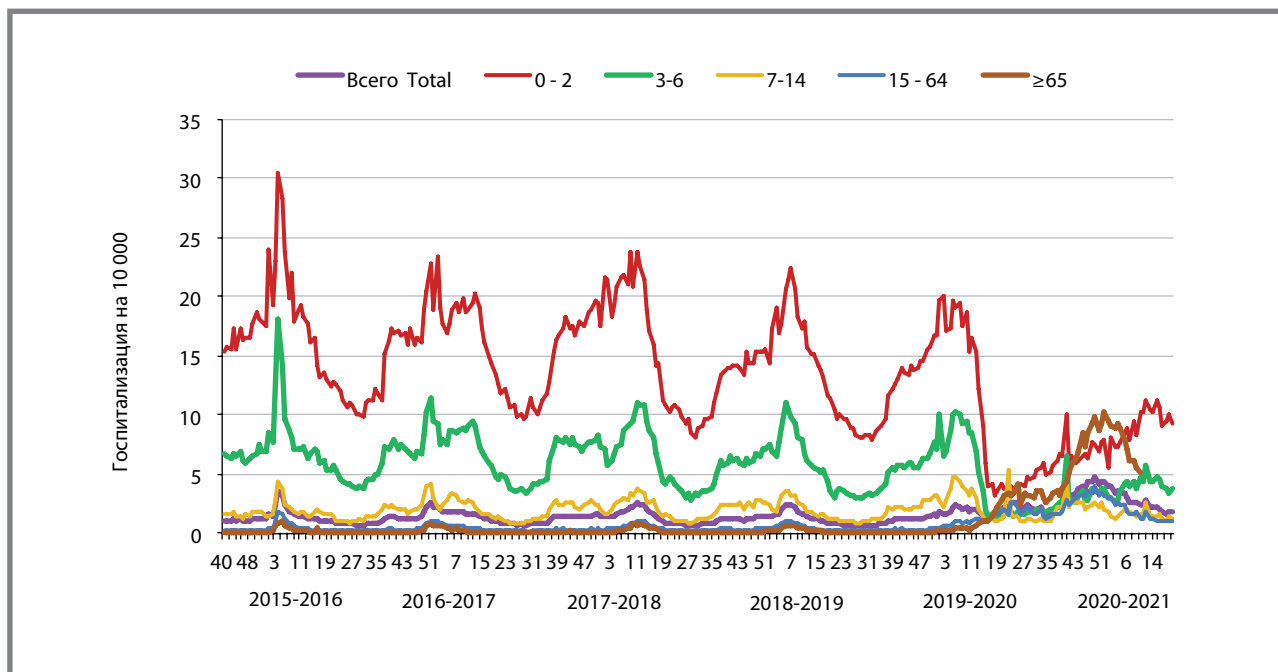
Figure 2. Age specific incidence rate during influenza epidemics and COVID-19 pandemic



осуществлялась расширенная диагностика заболеваний в целях выявления пандемического варианта коронавируса – SARS-CoV-2. Объемы выполненных с 2015 г. по 2021 г. исследований на грипп варьировали от 63 353 до 104 403 образцов, на другие возбудители ОРВИ – от 42 486 до 83 451, на SARS-CoV-2 – от 75 534 в сезон 2019–2020 гг. до 435 046 образцов за последний сезон. Сравнительный анализ интенсивности циркуляции разных типов/подтипов вирусов гриппа в зависимости от сезона по результатам ПЦР-детекции

показал смену доминантных возбудителей с отчетливым преобладанием вируса гриппа A(H1N1) pdm09 в сезон 2015–2016 гг., гриппа A(H3N2) и B – в сезон 2016–2017 гг. В следующем сезоне активность циркуляции типов/подтипов вирусов гриппа была сопоставимой, но в сезон 2018–2019 гг. циркуляция вирусов гриппа B резко снизилась с последующим возобновлением в сезон 2019–2020 гг. на фоне снижения активности вируса гриппа A(H3N2). Вместе с тем, во все сезоны суммарная частота детекции вирусов

Рисунок 3. Госпитализация больных разного возраста в период эпидемий гриппа и пандемии COVID-19
Figure 3. Age specific hospitalization during influenza epidemics and COVID-19 pandemic



гриппа не опускалась ниже 16.4% от числа обследованных больных. Исключением явился сезон 2020–2021 гг., когда суммарная частота детекции всех типов/подтипов вирусов гриппа на фоне развившейся пандемии SARS-CoV-2 упала до 0.04% ($p < 0,0001$). Подобная участь коснулась и РСВ, который также практически исчез из циркуляции (частота детекции за весь сезон снизилась до 0.5%). Достоверных отличий при анализе показателей суммарной частоты детекции других возбудителей (вирусов парагриппа, аденовирусов, риновирусов, сезонных коронавирусов, метапневмовирусов и бокавирусов) за весь сезон выявлено не было (табл. 1).

Мониторинг эпидемического процесса

Мониторинг показал, что ежегодным эпидемиям гриппа с 2015 г. по 2020 г. предшествовал достаточно выраженный первичный подъем заболеваемости ОРВИ, который начинался на 37–38-й неделях календарного года, достигал значений 62.5 – 67,9 на 10 тыс. населения и удерживался на этом уровне до 43-й недели. Анализ этиологии заболеваемости показал, что такой подъем был обусловлен, главным образом, высокой активностью риновирусов, частота детекции которых на пике (38–39-я недели) достигала 23,0–29,0% от числа обследованных больных. Из других возбудителей следует отметить аденовирусы, вызывавшие до 6,2–8,9% ОРВИ в летний период (25–32-я недели), когда вирусы гриппа практически не циркулировали, а также вирусы парагриппа – до 6,2 – 7,9% всех ОРВИ (в недели с 35-й по 41-ю). Интересно, что, в отличие от риновирусов, циркулировавших наиболее интенсивно в предэпидемический период, рост

активности респираторно-синцициального вируса был весьма близким по времени с эпидемическим подъемом заболеваемости гриппом, когда участие и других возбудителей ОРВИ в общей заболеваемости снижалось. Чередование активности циркуляции перечисленных респираторных вирусов не носило случайного характера и наблюдалось из года в год, за исключением последнего сезона (рис. 4).

Мониторинг этиологической структуры респираторной заболеваемости в период пандемии 2020–2021 гг. показал, что первичный осенний рост заболеваемости был обусловлен, как обычно, активизацией риновирусной инфекции с пиком (до 25% всех ОРВИ) на 38-й неделе, когда роль SARS-CoV-2 была еще относительно невысока (5,1–6.4%). При этом активность остальных возбудителей ОРВИ не превышала 0,1–1,6%. Рост показателей заболеваемости и госпитализации на последующих неделях был вызван вирусом SARS-CoV-2, активность которого стала устойчиво нарастать с 41-й недели 2020 г. на фоне сопутствующего снижения частоты регистрации респираторных заболеваний иной этиологии. Активность SARS-CoV-2 в период второй волны заболеваемости была выше по сравнению с первой и достигла максимальных значений (28–31% от числа обследованных больных) с 47-й недели 2020 г. до 2-й недели 2021 г., удерживаясь на достаточно высоком уровне (13.7%–24.9%) вплоть до 11-й недели 2021 г., включительно. Затем, после некоторого понижения с 12-й по 17–18-ю недели, намечился новый рост активности возбудителя.

Интересно, что по мере снижения частоты детекции SARS-CoV-2 до 15–19% активность

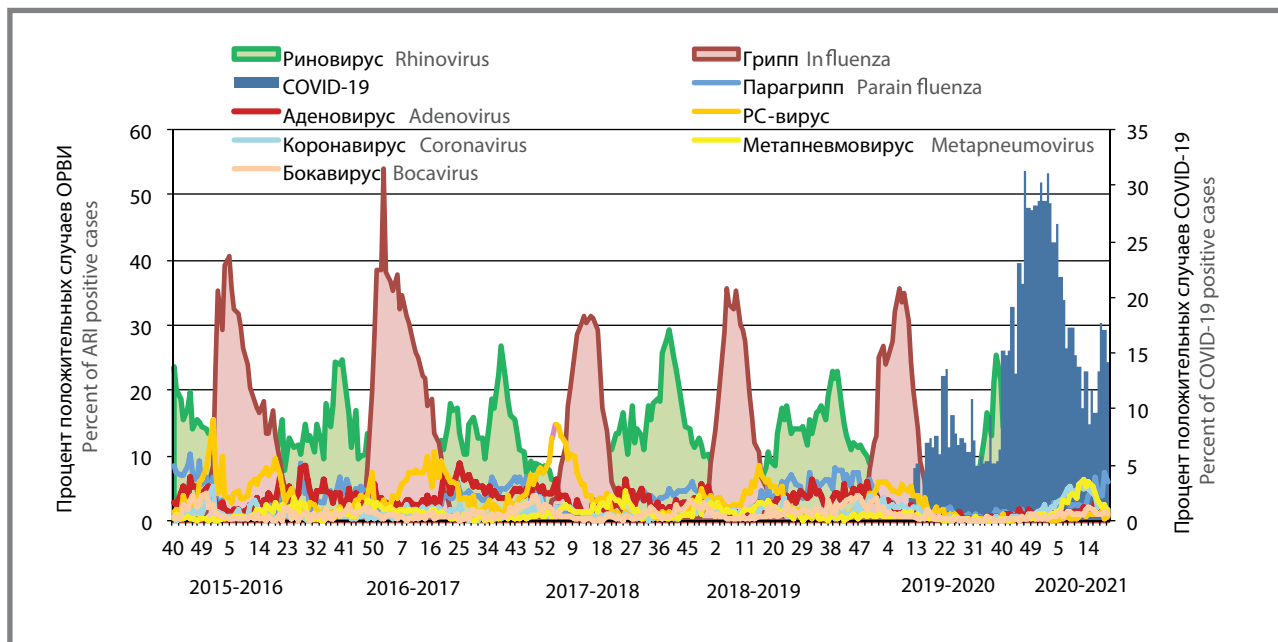
Таблица 1. Ежегодные объемы ПЦР-исследований клинических образцов и результаты детекции вирусов гриппа и других возбудителей ОРВИ, включая SARS-CoV-2, в 2015–2021 годах
Table 1. Annual volumes of PCR studies of clinical samples and the results of detection of influenza viruses and other ARVI pathogens, including SARS-CoV-2, 2015–2021

Сезон (с 40-й по 20-ю неделю) Season (from 40 to 20 weeks)	Показатель Indicator	Число образцов, тестируемых на грипп на инфлюэнцу Number of samples tested for influenza	Из них положительные / Positive				Число образцов, тестируемых на другие ОРВИ The number of samples tested for other acute respiratory viral infections	Из них положительные / Positive							Число образцов, тестируемых на SARS-CoV-2 Number tested for SARS-CoV-2	Из них положительные на SARS-CoV-2 Of these, positive for SARS-CoV-2
			A (субтип не определен) A/т	A (H1) pdm09	A (H3)	B		Парагрипп Parainfluenza	Аденовирус Adenovirus	РСВ RSV	Риновирус Rhino virus	Коронавирус Corona virus	Метапневмовирус Metapneumovirus	Бока вирус Boca virus		
2015.40 - 2016.20	abc	80799	936	17271	734	1047	52089	1379	1235	2532	3449	626	318	426	0	0
	%		1,2	21,4	0,9	1,3		2,6	2,4	4,9	6,6	1,2	0,6	0,8	0	0
2016.40 - 2017.20	abc	63353	979	33	9947	5185	42486	1050	1310	2008	2896	408	716	377	0	0
	%		1,5	0,1	15,7	8,2		2,5	3,1	4,7	6,8	1,0	1,7	0,9	0	0
2017.40 - 2018.20	abc	72787	459	4778	3593	3779	48426	1111	1442	3181	3307	630	648	493	0	0
	%		0,6	6,6	4,9	5,2		2,3	3,0	6,6	6,8	1,3	1,3	1,0	0	0
2018.40 - 2019.20	abc	91167	2004	7907	6792	325	62545	1461	1183	2110	3934	965	1005	571	0	0
	%		2,2	8,7	7,5	0,4		2,3	1,9	3,4	6,3	1,5	1,6	0,9	0	0
2019.40 - 2020.20	abc	104403	877	7421	1683	8082	76833	2028	1610	2781	4226	1394	590	954	75534	4610
	%		0,8	7,1	1,6	7,7		2,6	2,1	3,6	5,5	1,8	0,8	1,2		6,1
2020.40 - 2021.20	abc	92062	14	2	2	19	83451	1948	1065	381	4524	2255	1925	737	435046	91810
	%		0,02	0,002	0,002	0,02		2,3	1,3	0,5	5,4	2,7	2,3	0,9		21,1

Примечание: различия в частоте детекции вирусов гриппа и РСВ в сезон 2020–2021 гг. в сравнении с остальными сезонами статистически достоверны ($p < 0.0001$).
 Note: differences in the frequency of detection of influenza and RSV viruses in the 2020–2021 season in comparison with other seasons are statistically significant ($p < 0.0001$).

Рисунок 4. ПЦР-мониторинг циркуляции вирусов гриппа и других возбудителей ОРВИ, включая SARS-CoV-2, с 40-й недели 2015 г. по 11-ю неделю 2021 г.

Figure 4. PCR monitoring of the circulation of influenza viruses and other ARI agents, including SARS-CoV-2, from 40th week 2015 to 11th week 2021



циркуляции других возбудителей (риновирусов, сезонных коронавирусов и метапневмовирусов) стала возобновляться (с 0,7–3,0% в период развитой пандемии до 5,6–6,6% на этапе ее снижения), что свидетельствовало о количественных взаимосвязях уровня интерференции SARS-CoV-2 с другими возбудителями ОРВИ. В целом наиболее ярко эта интерференция проявилась в отношении вирусов гриппа и РСВ (рис. 5).

Интересно, что в отличие от других возбудителей нарастания активности вирусов гриппа на спаде второй волны пандемии в 2021 г. не произошло (табл. 2).

Мониторинг эпидемии COVID-19 в сравнении с сезонными эпидемиями гриппа показал, что ежегодным эпидемиям, вне зависимости от их этиологии, предшествовал выраженный подъем заболеваемости, обусловленный высокой активностью риновирусов, частота детекции которых достигала 29,0% от числа обследованных больных. Среди других возбудителей выделялись аденовирусы, циркулирующие в летний период, а также вирусы парагриппа, распространявшиеся непосредственно в предэпидемический период. В ходе развития сезонных эпидемий по мере повышения активности вирусов гриппа частота детекции большинства респираторных вирусов, по-видимому, в силу интерференции, отчетливо понижалась. Исключением являлся респираторно-синцитиальный вирус, рост активности которого был весьма близким по времени с эпидемическим подъемом заболеваемости гриппом, что согласуется с ранее опубликованными данными [10]. Важно отметить, что выявленные тенденции поочередной циркуляции респираторных вирусов носили закономерный

характер и наблюдались ежегодно. Не исключено, что переносимые в осенний период ОРВИ служили одной из причин снижения уровня популяционного противогриппозного иммунитета, нередко наблюдаемого нами в предэпидемический период [11], что создавало благоприятные условия для оживления в циркуляции вирусов гриппа и последующего развития эпидемий. С другой стороны, появляется все больше данных об интерференции риновирусов и вирусов гриппа [12], механизмы которой до конца не изучены. Трудно сказать, оказало ли распространение риновирусов в предэпидемический период сезона 2020–2021 гг. сдерживающее влияние на развитие второй волны заболеваемости, вызванной SARS-CoV-2. Несомненно, однако, что активность SARS-CoV-2 устойчиво нарастала на фоне снижения заболеваний риновирусной этиологии и практически полного подавления циркуляции вирусов гриппа. Это свидетельствовало о выраженной интерференции SARS-CoV-2 и вирусов гриппа, проявляющейся на популяционном уровне, выявленной и на общемировом уровне в системе Глобального госпитального надзора за гриппом [13]. Следует отметить, что проводимые превентивные мероприятия в отношении распространения SARS-CoV-2 не сказались на уровне циркуляции риновирусов, что подтверждает, что не только они, но и еще мало изученные механизмы межвирусной интерференции играют существенную роль в регуляции интенсивности и этиологии эпидемического процесса. Нельзя исключить, что одним из регуляторных факторов наряду с активацией врожденного и адаптивного иммунитета, включая продукцию интерлейкинов и интерферонов, могло быть формирование гетерологичного иммунного ответа

Рисунок 5. Сравнительные данные по активности циркуляции вирусов гриппа (суммарно типов А и В) и других возбудителей ОРВИ за три последних сезона по результатам ПЦР-диагностики

Figure 5. Comparative data on the activity of the circulation of influenza viruses (total types A and B) and other ARI agents for the last three seasons based on the results of PCR diagnostics

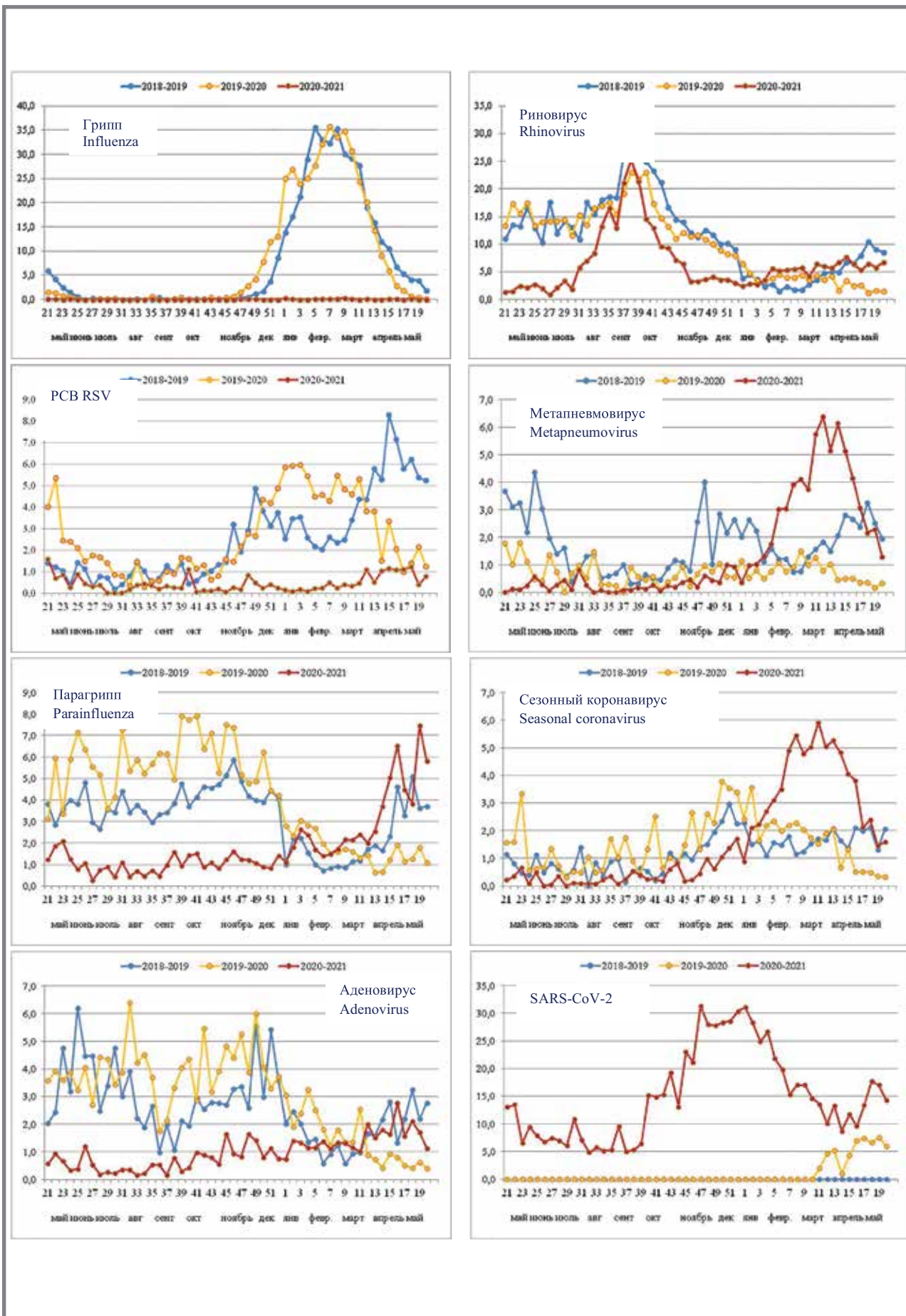


Таблица 2. Вклад различных возбудителей в этиологию ОРВИ в ходе развития второй волны COVID-19 в РФ
 Table 2. Impact of different agents in etiology of ARI during second wave of COVID-19 in the Russian Federation

Год Year	Неделя Week	Частота детекции вирусов Percent of virus detection								
		Грипп типа А и В Influenza A and B	Пара- грипп Parainflu- enza	Адено- Вирус Adeno- virus	РСВ RSV	Рино Вирус Rhino virus	Корона Вирус Corona virus	Метапнев- мовирус Metapneu- movirus	Бока Вирус Voca virus	SARS- CoV-2
2020	36	0,0	0,5	0,5	0,2	13,0	0,1	0,0	0,3	9,5
	37	0,0	1,0	0,2	0,3	21,1	0,2	0,1	0,1	5,1
	38	0,0	1,6	0,8	0,3	25,3	0,5	0,1	0,1	5,3
	39	0,0	0,9	0,3	0,2	21,4	0,4	0,2	0,1	6,4
	40	0,0	1,4	0,4	1,1	14,6	0,2	0,1	0,0	15,2
	41	0,0	1,5	1,0	0,1	13,0	0,3	0,3	0,5	14,9
	42	0,0	0,9	0,9	0,1	9,6	0,2	0,1	0,4	15,3
	43	0,0	1,1	0,8	0,1	9,3	0,6	0,2	0,4	19,2
	44	0,0	0,8	0,6	0,2	7,1	0,8	0,2	0,3	13,1
	45	0,0	1,2	1,7	0,1	6,4	0,2	0,4	0,1	23,0
	46	0,0	1,6	0,9	0,3	3,2	0,2	0,4	0,6	21,2
	47	0,0	1,2	0,8	0,2	3,3	0,4	0,2	0,2	31,3
	48	0,0	1,2	1,6	0,8	3,6	1,0	0,6	0,4	28,0
	49	0,0	1,1	1,4	0,5	4,0	0,6	0,4	0,9	27,7
	50	0,0	0,9	0,8	0,2	3,6	1,0	0,4	0,9	28,3
	51	0,0	0,8	1,1	0,4	3,5	1,4	1,0	0,4	28,6
52	0,0	1,4	0,7	0,2	3,0	1,7	0,9	0,4	30,3	
53	0,0	1,3	0,8	0,4	3,7	2,3	1,0	0,8	28,6	
2021	1	0,2	1,1	0,7	0,1	2,4	0,9	0,4	0,3	31,1
	2	0,1	1,8	1,4	0,1	2,8	2,1	1,0	0,7	28,5
	3	0,0	2,6	1,3	0,2	2,8	2,2	1,0	0,7	24,9
	4	0,0	2,4	1,1	0,1	3,5	2,7	1,3	0,6	26,6
	5	0,1	1,7	1,1	0,2	5,5	3,1	1,7	1,3	21,8
	6	0,1	1,4	1,4	0,2	5,2	3,5	3,0	0,7	19,8
	7	0,1	1,5	1,1	0,5	5,4	4,9	2,9	1,1	15,4
	8	0,2	1,8	1,3	0,2	5,6	5,4	3,7	1,3	17,2
	9	0,3	2,3	1,4	0,4	5,8	4,6	4,0	1,1	17,2
	10	0,1	2,3	1,2	0,4	4,4	4,7	3,5	1,1	14,8
	11	0,0	2,5	1,1	0,5	6,6	5,7	5,6	1,2	13,7
	12	0,0	2,0	2,0	1,1	6,0	5,0	6,4	1,1	10,0
	13	0,0	2,5	1,5	0,5	5,7	5,3	5,2	1,7	13,3
	14	0,0	3,7	1,8	1,0	6,7	4,8	6,1	1,9	8,7
	15	0,0	5,0	1,6	1,1	7,6	4,1	5,1	1,6	11,7
	16	0,0	6,5	2,8	1,1	6,4	3,8	4,2	1,4	9,6
	17	0,0	4,5	1,6	1,1	5,3	2,1	3,1	1,1	13,4
18	0,0	3,8	2,1	1,2	6,5	2,4	2,2	1,0	17,7	
19	0,0	7,5	1,7	0,4	5,8	1,5	2,3	1,2	17,0	
20	0,0	5,8	1,1	0,8	6,7	1,6	1,3	0,9	14,2	

Original Articles

к гомологичным пептидным последовательностям, общим для SARS-CoV-2 и вирусов гриппа, а также для риновирусов, парагриппа и некоторых других возбудителей [14].

Необычность эпидемиологической ситуации, связанной с распространением SARS-CoV-2, проявившаяся уже весной 2020 г. и затем осенью–зимой того же года, заключалась в резком росте частоты госпитализации взрослых больных, хотя показатели заболеваемости оставались на уровне эпидемий средней интенсивности, что косвенно свидетельствовало о высокой патогенности нового возбудителя и тяжести вызываемой им болезни и, в итоге, привело к высочайшей нагрузке на систему здравоохранения в целом. Кривые роста госпитализации по времени совпадали с повышением частоты ПЦР-детекции SARS-CoV-2. Резкие изменения характера эпидемического процесса в сезон 2020–2021 г. обнаружены и при анализе возрастной структуры регистрируемой заболеваемости – ее отчетливое снижение в детских возрастных группах на фоне выраженного роста в возрастных группах 15–64 лет и особенно пожилых людей ≥ 65 лет, которые составили группы повышенного риска летальных исходов, судя по данным ВОЗ и Роспотребнадзора, что, впрочем, характерно и для сезонных эпидемий гриппа [15]. Однако масштабы летальности в пандемию SARS-CoV-2 превосходили гриппозные пандемии (на 1 июля 2021 г. в мире было зарегистрировано более 182 млн заболеваний и 3 947 184 смертельных исходов) [16], что превышало показатели смертности от гриппа в период пандемий «Азиатского» и «Гонконгского» гриппа в 1957 и 1968 гг., (около 2 и 1 млн соответственно, а также пандемии 2009 г. – по разным подсчетам от 0.1 до 0.4 млн смертельных исходов).

Наконец, следует упомянуть, что снижение активности SARS-CoV-2 с 6–7-й недель 2021 г. сопровождалось сопутствующим двукратным и более ростом активности риновирусов, сезонных коронавирусов и метапневмовирусов, что еще раз подтвердило существование определенных тенденций к межвидовым взаимодействиям SARS-CoV-2 с другими респираторными агентами. Новый возбудитель пандемии SARS-CoV-2 проявил необыкновенную способность к интерференции с вирусами гриппа А и В, которые в сезон 2020–2021 гг. выявлялись в крайне редких случаях, а содержание вирусов гриппа в клинических образцах, в отличие от предыдущих

лет, было низким, что осложняло их выделение, секвенирование и генетический анализ. Это наводит на мысль о возможности персистентного характера выявленных инфекций или ингибции репродукции вирусов гриппа иными факторами, индуцированными SARS-CoV-2 (интерферон, антитела к гомологичным пептидам и др.). Безусловно, важную роль сыграло широкое внедрение противоэпидемических мероприятий, однако, судя по продолжающейся циркуляции SARS-CoV-2 и других возбудителей не гриппозной этиологии, оно носило в основном сдерживающий характер. В отношении вирусов гриппа позитивную роль оказала и массовая вакцинация населения против этой инфекции в последние годы, хотя уровень антител в предэпидемический период 2020–2021 гг., по нашим данным, был относительно невысоким, в особенности в отношении вирусов гриппа В.

В целях повышения готовности систем медицинского и социального обслуживания в контексте нынешней и будущих пандемий дальнейшее проведение глубокого интегративного эпидемиологического и этиологического анализа характера развития столь необычной пандемии в нашей стране и в мире в целом представляет существенный научный и практический интерес и согласуется с политикой ВОЗ на ближайшее десятилетие [17].

Заключение

Установлен феномен интерференции SARS-CoV-2 с другими вирусными респираторными агентами, базирующийся на фактах резкого подавления циркуляции вирусов гриппа и респираторно-синцитиального вируса в период активного распространения пандемического коронавируса.

Отличительными особенностями пандемии, вызванной SARS-CoV-2, в сравнении с гриппозными эпидемиями оказались замедленные темпы ее развития, продолжительность, а также высокие относительные показатели госпитализации взрослого населения, что свидетельствовало о тяжести COVID-19 инфекции.

В период пандемии выявлено отчетливое снижение заболеваемости и госпитализации среди детских групп населения при выраженном росте у взрослых и особенно у пожилых людей ≥ 65 лет, обусловленное активной циркуляцией SARS-CoV-2, удельный вес которого в сезон 2020–2021 гг. превышал суммарные показатели детекции восьми других респираторных вирусов.

Литература

1. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 — 11 March 2020. Доступно на: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19-11-march-2020>. Ссылка активна на 01 апреля 2021.
2. WHO/Europe, 12 March 2021 Statement - COVID-19: a continued call for international solidarity and equity, 28th Standing Committee of the Regional Committee (SCRC), Third Session (virtual, 10–11 March 2021). Доступно на: <https://www.euro.who.int/en/about-us/governance/standing-committee/twenty-eighth-standing-committee-of-the-regional-committee-for-europe-20202021/statement-covid-19-a-continued-call-for-international-solidarity-and-equity>. Ссылка активна на 01 апреля 2021.
3. Logunov D.Y., Dolzhikova I.V., Shcheblyakov D.V., et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomized controlled phase 3 trial in Russia. // *Lancet*. 2021. 397. P. 671–681.
4. Yang S, Li Y, Dai L, Wang J, et al. Safety and immunogenicity of a recombinant tandem-repeat dimeric RBD-based protein subunit vaccine (ZF2001) against COVID-19 in adults: two randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1 and 2 trials // *Lancet Infect Dis*. 2021. Mar 24:S1473–3099(21)00127–4.
5. Thompson M., Burgess J., Naleway A., et al. Interim Estimates of Vaccine Effectiveness of BNT162b2 and mRNA-1273 COVID-19 Vaccines in Preventing SARS-CoV-2 Infection Among Health Care Personnel, First Responders, and Other Essential and Frontline Workers — Eight U.S. Locations, December 2020–March 2021 // *MMWR. Early Release*. 2021. Vol. 70. №13. P. 495–500.
6. Яковлев А. А., Раков А. В., Поздеева Е. С. Значение межвидовых и внутривидовых взаимодействий микроорганизмов как суборганизменного уровня в иерархии эпидемического процесса // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2020. Т. 25, №3. С. 118–130.

- World Health Organization. Interpreting influenza surveillance data in the context of the COVID-19 pandemic // *Weekly epidemiological record*. 2020. 95, №35. P. 409–416.
- McCauley J, Daniels R, Harvey R, et al. Report prepared for the WHO annual consultation on the composition of influenza vaccine for the Northern Hemisphere 2021–2022 // *WIC, WHO CC for Reference & Research on Influenza*. Доступно на: <https://www.crick.ac.uk/partnerships/worldwide-influenza-centre/annual-and-interim-reports>. Ссылка активна на 01 апреля 2021.
- «О совершенствовании системы эпидемиологического надзора и контроля за гриппом и острыми респираторными вирусными инфекциями». Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Приказ №373 от 31.03.2005г.
- Chadka M, Hirve S, Bancej C, et al. Human respiratory syncytial virus and influenza seasonality patterns – Early findings from the WHO global respiratory syncytial virus surveillance. // *Influenza Other Respi Viruses*. 2020;P.1–9.
- Коншина О. С., Соминина А. А., Смородинцева Е. А. и др. Результаты многолетнего изучения популяционного иммунитета к вирусам гриппа А(H1N1)pdm09, А(H3N2) и В у взрослого населения России. // *Инфекция и иммунитет*. 2017. Т.7, №1. С.27–33.
- Wu A, Mihaylova VT, Foxman EF. Interference between rhinovirus and influenza A virus: a clinical data analysis and experimental infection study. *Lancet Microbe*. 2020; № 1:254–262.
- Gomez GB, Mahé C, Chaves SS. Uncertain effects of the pandemic on respiratory viruses. *Science*. 2021;Vol. 372, Issue 6546. P. 1043–1044.
- Харченко Е. П. Вакцины против Covid-19: сравнения, ограничения, спад пандемии и перспектива ОРВИ. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2020;20(1):4–19.
- Карпова Л. С., Лioзнов Д. А., Столяров К. А. и др. COVID-19 в России. Весенне-летний период пандемии 2020 года. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2020;19(6): 8–17.
- COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). Доступно на: <https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>. Ссылка активна на 01 апреля 2021.
- World Health Organization. Global influenza strategy 2019–2030. 2019. Доступно на: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/311184/9789241515320-eng.pdf?ua=1>. Ссылка активна на 01 апреля 2021.

References

- WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19—11 March 2020. Available at: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19-11-march-2020>. Accessed: 01 Apr 2021.
- WHO/Europe, 12 March 2021 Statement - COVID-19: a continued call for international solidarity and equity, 28th Standing Committee of the Regional Committee (SCRC), Third Session (virtual, 10–11 March 2021). Available at: <https://www.euro.who.int/en/about-us/governance/standing-committee/twenty-eighth-standing-committee-of-the-regional-committee-for-europe-20202021/statement-covid-19-a-continued-call-for-international-solidarity-and-equity>. Accessed: 01 Apr 2021.
- Logunov DY, Dolzhikova IV, Shchelyakov DV, et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomized controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet*. 2021;671–681. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00234-8.
- Yang S, Li Y, Dai L, Wang J, et al. Safety and immunogenicity of a recombinant tandem-repeat dimeric RBD-based protein subunit vaccine (ZF2001) against COVID-19 in adults: two randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1 and 2 trials. *Lancet Infect Dis*. 2021;Mar 24:S1473–3099(21)00127–4. doi: 10.1016/S1473–3099(21)00127–4.
- Thompson M, Burgess J, Naleway A, et al. Interim Estimates of Vaccine Effectiveness of BNT162b2 and mRNA-1273 COVID-19 Vaccines in Preventing SARS-CoV-2 Infection Among Health Care Personnel, First Responders, and Other Essential and Frontline Workers – Eight U.S. Locations, December 2020–March 2021. *MMWR. Early Release*. 2021;70(13):495–500.
- Yakovlev AA, Rakov AV, Pozdeeva ES. Significance of interspecies and intraspecies interactions of microorganisms as a sub-organism level in the hierarchy of the epidemic process. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2020;25(3):118–130 (In Russ.). doi: 10.17816/EID50013.
- World Health Organization. Interpreting influenza surveillance data in the context of the COVID-19 pandemic. *Weekly epidemiological record*. 2020. 95(35):409–416.
- McCauley J, Daniels R, Harvey R, et al. Report prepared for the WHO annual consultation on the composition of influenza vaccine for the Northern Hemisphere 2021–2022. *WIC, WHO CC for Reference & Research on Influenza*. Available at <https://www.crick.ac.uk/partnerships/worldwide-influenza-centre/annual-and-interim-reports>. Accessed: 01 Apr 2021.
- «On improving the system of epidemiological surveillance and control of influenza and acute respiratory viral infections». Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare. Order No. 373 dated March 31, 2005.
- Chadka M, Hirve S, Bancej C, et al. Human respiratory syncytial virus and influenza seasonality patterns – Early findings from the WHO global respiratory syncytial virus surveillance. *Influenza Other Respi Viruses*. 2020;00:1–9. doi: 10.1111/irv.12726
- Konshina OS, Somnina AA, Smorodintseva EA, et al. Results of long-term research of population immunity to influenza virus A(H1N1) pdm09, A(H3N2) and B in the adult population of Russian Federation. *Journal of Infection and Immunity*. 2017; 7(1):27–33 (In Russ.). doi: 10.15789/2220-7619-2017-1-27-33.
- Wu A, Mihaylova VT, Foxman EF. Interference between rhinovirus and influenza A virus: a clinical data analysis and experimental infection study. *Lancet Microbe*. 2020; 1:254–262.
- Gomez GB, Mahé C, Chaves SS. Uncertain effects of the pandemic on respiratory viruses. *Science*. 2021;Vol. 372, Issue 6546. P. 1043–1044.
- Kharchenko EP. Vaccines against Covid-19: comparison, limitations, the decrease of pandemic and the perspective of viral respiratory diseases. *Epidemiology and Vaccine Prevention*. 2020;20(1):4–19 (In Russ.). doi: 10.31631/2073-3046-2020-20-1-4-19.
- Карпова ЛС, Лioзнов ДА, Столяров КА, et al. COVID-19 in Russia. Spring-summer period of the 2020 pandemic. *Epidemiology and Vaccine Prevention*. 2020;19(6):8–17 (In Russ.). doi: 10.31631/2073-3046-2020-19-6-8-17
- COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU) Available at: <https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>. Accessed: 01 Apr 2021.
- World Health Organization. Global influenza strategy 2019–2030. 2019. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/311184/9789241515320-eng.pdf?ua=1>. Accessed: 01 Apr 2021.

Об авторах

- Анна Адольфовна Соминина** – д. м. н., профессор, ФБГУ «НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева» Минздрава России, заведующая лабораторией. +7 (921) 336-93-23, anna.sominina@influenza.spb.ru. <http://orcid.org/0000-0001-9671-0629>.
- Дарья Михайловна Даниленко** – зам. директора по научной работе, зав. отделом этиологии и эпидемиологии ФБГУ «НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева» Минздрава России. +7 (921) 996-20-34, daria.baibus@gmail.com. <http://orcid.org/0000-0001-6174-0836>.
- Кирилл Александрович Столяров** – ведущий программист, ФБГУ «НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева» Минздрава России. +7 (911) 218-32-43, kirill@influenza.spb.ru. <http://orcid.org/0000-0002-1765-2799>.
- Людмила Серафимовна Карпова** – заведующая лабораторией ФБГУ «НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева» Минздрава РФ. +7 (812) 499-15-33, epidlab@influenza.spb.ru. <http://orcid.org/0000-0001-6621-5977>.
- Михаил Игоревич Бакаев** – младший научный сотрудник ФБГУ «НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева» Минздрава России. +7 (911) 210-08-07, mibakaev18@gmail.com. <http://orcid.org/0000-0001-7584-330X>.
- Татьяна Петровна Леванюк** – ведущий программист ФБГУ «НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева» Минздрава России. +7 (812) 499-15-29, tatyana.levanjuk@influenza.spb.ru.
- Елена Ивановна Бурцева** – заведующая лабораторией ФБГУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России. +7 (499) 190-30-46, elena-burtseva@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0003-2518-6801>.
- Дмитрий Анатольевич Лioзнов** – директор ФБГУ «НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева» Минздрава России. +7 (812) 499-15-00, dlioznov@yandex.ru. <http://orcid.org/0000-0003-3643-7354>.

Поступила: 04.06.2021. Принята к печати: 2.08.2021

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- Anna A. Sominina** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the laboratory Smorodintsev Research Institute of Influenza, Saint Petersburg, Russia. +7 (921) 336-93-23, anna.sominina@influenza.spb.ru. <http://orcid.org/0000-0001-9671-0629>.
- Daria M. Danilenko** – Deputy Director for Research, Head of the Department of Etiology and Epidemiology Smorodintsev Research Institute of Influenza, Saint Petersburg, Russia. +7 (921) 996-20-34, daria.baibus@gmail.com. <http://orcid.org/0000-0001-6174-0836>.
- Kirill A. Stolyarov** – leading programmer Smorodintsev Research Institute of Influenza, Saint Petersburg, Russia. +7 (911) 218-32-43, kirill@influenza.spb.ru. <http://orcid.org/0000-0002-1765-2799>.
- Lyudmila S. Karpova** – head of the laboratory Smorodintsev Research Institute of Influenza, Saint Petersburg, Russia. +7 (812) 499-15-33, epidlab@influenza.spb.ru. <http://orcid.org/0000-0001-6621-5977>.
- Mikhail I. Bakaev** – junior researcher Smorodintsev Research Institute of Influenza, Saint Petersburg, Russia. +7 (911) 210-0807, mibakaev18@gmail.com. <http://orcid.org/0000-0001-7584-330X>.
- Tatyana P. Levanyuk** – leading programmer Smorodintsev Research Institute of Influenza, Saint Petersburg, Russia. +7 (812) 499-15-29, tatyana.levanjuk@influenza.spb.ru.
- Elena I. Burtseva** – head of the laboratory of National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after N. F. Gamalei, Moscow, Russia. +7 (499) 190-30-46, e-mail: elena-burtseva@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0003-2518-6801>.
- Dmitry A. Lioznov** – Director Smorodintsev Research Institute of Influenza, Saint Petersburg, Russia. +7 (812) 499-15-00, e-mail: dlioznov@yandex.ru. <http://orcid.org/0000-0003-3643-7354>.

Received: 04.06.2021 Accepted: 2.08.2021.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

Клинико-эпидемиологические особенности эпидемического процесса COVID-19 в общежитиях в зависимости от типа их планировочного устройства

А. В. Задорожный*¹, Н. Ю. Пшеничная¹, С. В. Углева¹, А. А. Еровиченков^{2,3}, В. Г. Акимкин¹, В. В. Малеев¹, Д. В. Усенко¹

¹ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва

²Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М. П. Чумакова РАН, Москва

³ФГБОУ «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

Резюме

Актуальность. Во время пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19), организованные коллективы, проживающие в Москве в организациях общественного проживания (общежитиях) с различным планировочным устройством, явились одной из наиболее уязвимых групп населения, подверженных очаговой заболеваемости. **Цель исследования.** Провести сравнительную клинико-эпидемиологическую оценку эпидемического процесса COVID-19 в общежитиях в зависимости от типа их планировочного устройства. **Материалы и методы.** С 12.04 по 23.06.2020 г. проведено выборочное продольное проспективное аналитическое исследование течения эпидемического процесса в 350 очагах COVID-19, сформировавшихся в общежитиях разного типа планировочного устройства, с общим числом заболевших 3228 человек. **Результаты и обсуждение.** Планировочное устройство зданий для общественного проживания – основной фактор, влияющий на течение эпидемического процесса COVID-19 в общежитиях. Эпидемический процесс в общежитиях сообщенного типа имел более раннее развитие, первые очаги COVID-19 начали формироваться уже 12.04.2020 г., что опережало на 7 суток формирование очагов в обособленных общежитиях. Средний показатель темпа прироста новых случаев COVID-19 в общежитиях сообщенного типа был равен 8,4%, что в 5,3 раза выше, чем в общежитиях обособленного типа. Коэффициент распространения инфекции (Rt) был выше в 1,5 раза в общежитиях сообщенного типа. В исследуемом отрезке времени (с 12.04.2020 г. по 23.06.2020 г.) в общежитиях обособленного типа случаев COVID-19 было значительно меньше, чем в общежитиях сообщенного типа: соответственно 4 и 10 на 100 постояльцев общежитий. Контагиозность вируса в сочетании с длительным течением очаговой заболеваемости приводила к развитию тяжелых форм течения COVID-19. Коэффициент встречаемости тяжелых форм течения COVID-19 в среднем в обособленных общежитиях был равен 1,1%, в общежитиях сообщенного типа – выше в 11 раз (в среднем 11,6%). **Заключение.** Тип планировочного устройства организаций коллективного проживания явился основным фактором, влияющим на течение эпидемического процесса COVID-19 в общежитиях. От данного фактора напрямую зависел комплекс необходимых противоэпидемических мероприятий, направленных на локализацию и ликвидацию очага COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, общежития обособленного и сообщенного типа, клинические проявления, противоэпидемические мероприятия, заболеваемость, пандемия

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Задорожный А. В., Пшеничная Н. Ю., Углева С. В. и др. Клинико-эпидемиологические особенности эпидемического процесса COVID-19 в общежитиях в зависимости от типа их планировочного устройства. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2021;20(4): 40–47. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-4-40-47>.

* Для переписки: Задорожный Александр Викторович, ординатор, ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия, 109431, Москва, Жулебинский бульвар, д. 31, кв. 39. +7 (929) 659-01-51, AlezanderZadoroshnyy@yandex.ru. ©Задорожный А. В. и др.

Clinical and Epidemiological Assessment of the Epidemic Process of COVID-19 in Hostels Depending on the Type of their Planning DeviceAV Zadoroshnyy^{*1}, NYu Pshenichnaya¹, SV Ugleva¹, AA Erovichenkov^{2,3}, VG Akimkin¹, VV Maleev², DV Usenko²¹ Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia² Federal Scientific Center for Research and Development of Immunobiological Drugs named after M. P. Chumakov, Moscow, Russia³ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia**Abstract**

Relevance. During the pandemic of the new coronavirus infection (COVID-19), the organized collectives of Moscow, living in public housing organizations (dormitories) with different planning arrangements, were one of the most vulnerable groups of the population prone to focal morbidity. **The purpose of the study.** To conduct a comparative clinical and epidemiological assessment of the epidemic process of COVID-19 in dormitories, depending on the type of their planning device. **Materials and methods.** In the period from 12.04 to 23.06.2020, a selective longitudinal prospective analytical study of the course of the epidemic process was conducted in the foci of COVID-19, formed dormitories of different types of planning devices with a total number of 3,228 patients. For statistical processing of the results, one-factor analysis of variance and correlation analysis using the Cheddock scale were used. We used the following programs: IBM SPSS Statistics V. 23. 0, Analysis ToolPak Excel. **Results and discussion.** The planning arrangement of buildings for public accommodation was a fundamental factor influencing the course of the COVID-19 epidemic process in dormitories. The epidemic process in the dormitories of the reported type had an earlier development, the first foci of COVID-19 began to form already on 12.04.2020, which was 7 days ahead of the formation of foci in isolated dormitories. The average growth rate in the dormitories of the reported type was equal to 8.4%, which was 5.3 times higher than the corresponding indicator in the dormitories of the isolated type. The infection rate (R_t), indicating the intensity of the spread of the infectious process, was 1.5 times higher in the dormitories of the reported type. In the studied period of time from 12.04.2020 to 23.06.2020, the number of infected COVID-19 in the dormitories of the isolated type was significantly less than in the dormitories of the reported type: there were 4 cases of infection per 100 guests of the dormitories of the isolated type, while in the reported dormitories there were 10 cases of COVID-19 per 100 residents. The contagiousness of the virus in combination with a long course of focal morbidity led to the development of severe forms of COVID-19. The coefficient of occurrence of severe forms of COVID-19 on average in isolated dormitories was equal to 1.1%, while in dormitories of the reported type, the studied coefficient was 11 times higher and averaged 11.6%. **Conclusion.** The type of planning arrangement of collective living organizations was a fundamental factor influencing the course of the COVID-19 epidemic process in hostels. The complex of necessary anti-epidemic measures aimed at localizing and eliminating the outbreak of COVID-19 directly depended on this factor.

Key words: COVID-19, isolated and reported dormitories, clinical manifestations, anti-epidemic measures, morbidity, pandemic
No conflict of interest to declare.

For citation: Zadoroshnyy AV, Pshenichnaya NYu, Ugleva SV, et al. Clinical and epidemiological assessment of the epidemic process of covid-19 in hostels depending on the type of their planning device. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2021;20(4): 40–47 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-4-40-47>.

Введение

Острые респираторные инфекции (ОРИ) различной этиологии, по данным ВОЗ, как и прежде, занимают первое место – 90–95% всех инфекционных болезней [1].

Простота реализации механизмов распространения инфекции, прежде всего, объясняет высокую контагиозность возбудителей ОРИ. Зачастую именно быстро реализуемые механизмы передачи инфекции в tandem с отсутствием четко установленных противоэпидемических мероприятий приводят к формированию массовых очагов инфекционных заболеваний [2–4].

Особенностью новой коронавирусной инфекции COVID-19, в отличие от других вспышек острых респираторных заболеваний вирусной этиологии (ОРВИ), является быстрота передачи от человека к человеку, активное распространение вируса между странами, развитие тяжелых форм течения инфекции и, самое главное, – новизна и скорость появления новых штаммов [5].

Москва – мегаполис с высокой численностью населения (более 12 млн человек), непрерывной социальной активностью и большим количеством организованных коллективов. Одни из наиболее значимых и крупных организованных коллективов формируются в организациях общественного проживания (общежитиях) [6].

По данным Комитета по туризму города Москвы, в столице насчитывается 1860 общежитий, представленных двумя основными типами планировочного устройства: обособленным – 373, сообщенным – 1487.

Сообщенные общежития представлены зданиями, имеющими коридорный тип планировочного устройства. Данный тип предполагает линейное размещение комнат для проживания постояльцев. На каждом этаже располагаются общие мужские и женские санитарные узлы и душевые комнаты. Кухонное помещение для приготовления пищи является общим для одного или нескольких этажей.

* For correspondence: Zadoroshnyy Alexander V., Resident, Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Moscow, Russia; kv. 39, 31, Zhulebinsky Boulevard, Moscow, 109431, Russia. +7 (929) 659-01-51, [AleZanderZadoroshnyy@yandex.ru](mailto:AlezanderZadoroshnyy@yandex.ru). ©Zadoroshnyy AV, et al.

Original Articles

Проживание в общежитиях сообщенного типа предполагает наличие постоянных контактов между постояльцами в местах общего пользования. Зачастую жильцы используют общую посуду для приготовления пищи.

К обособленным общежитиям относятся здания, имеющие блочный, квартирный, гостиничный тип планировочного устройства. Данные здания представлены изолированными квартирами, квартирными группами, включающими в себя санитарные узлы, душевые комнаты, помещения, приспособленные для приготовления пищи. В отличие от общежитий сообщенного типа, где происходят постоянные контакты между жильцами в местах общего пользования, общежития обособленного типа обеспечивают относительно изолированное пребывание постояльцев (жильцов).

В связи с кардинальными различиями в планировочном устройстве двух типов общежитий, проявляющимися в кратности контактов между постояльцами, посещении мест общего пользования, течение эпидемиологического процесса COVID-19 среди жильцов этих общежитий имело существенные особенности.

В сложившемся эпидемиологическом неблагополучии по COVID-19 в Москве, в частности, в общежитиях, противоэпидемические мероприятия являлись важнейшим аспектом борьбы с очаговой заболеваемостью COVID-19.

Важность противоэпидемических мероприятий в организованных коллективах была подтверждена на примере обсерватора, развернутого на базе общежития гостиничного типа в Санкт-Петербурге. Показано, что быстрота и комплексность реализации лечебно-профилактических, противоэпидемических и организационно-управленческих мер оказывают положительное влияние на эффективность противоэпидемических мероприятий [7].

Цель исследования – провести сравнительную клинко-эпидемиологическую оценку эпидемического процесса COVID-19 в общежитиях в зависимости от типа их планировочного устройства.

Материалы и методы

С 12.04 по 23.06.2020 г. проведено выборочное продольное проспективное аналитическое исследование течения эпидемического процесса в 350 очагах COVID-19, сформировавшихся в общежитиях разного типа планировочного устройства, с общим числом заболевших 3228 человек.

Для статистической обработки результатов применяли однофакторный дисперсионный анализ, корреляционный анализ с применением шкалы Чеддока, концепция p-value.

Использовали программы: IBM SPSS Statistics V.23.0, Analysis ToolPak Excel.

Результаты и обсуждение

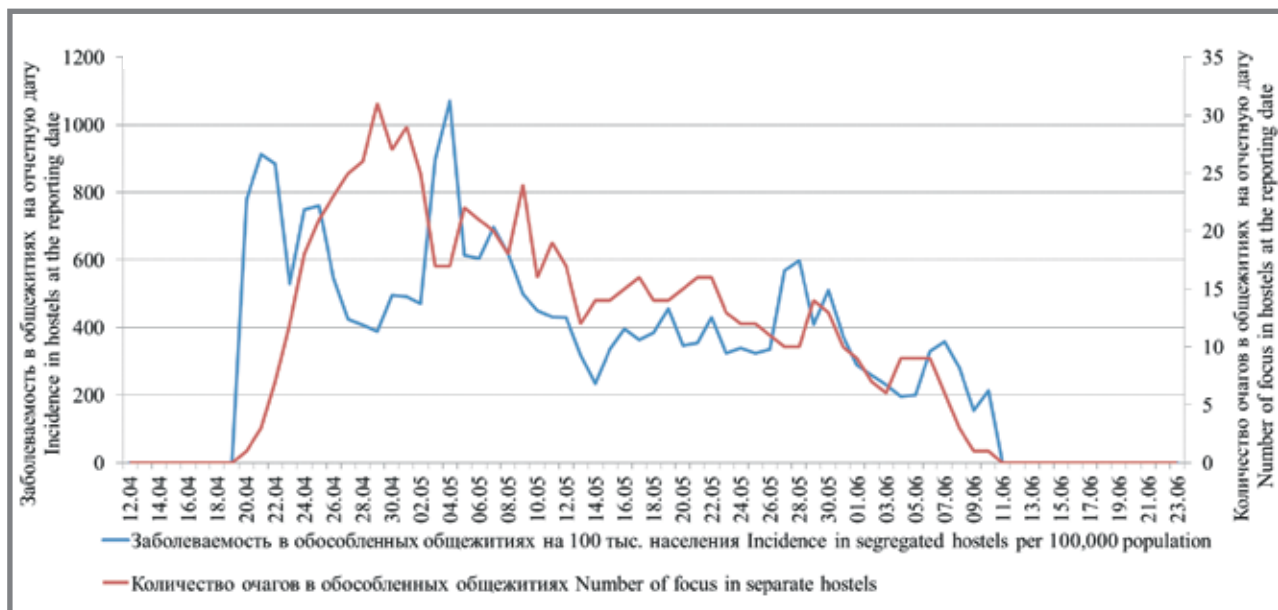
Первые очаги COVID-19 в обособленных общежитиях начали регистрироваться с 19.04.2020 г.

С этого дня по 24.04.2020 г. наблюдалось плавное увеличение количества очагов в данных общежитиях, сопровождавшееся резким подъемом заболеваемости ($r = 0,6$; $p = 0,00000002$). К 25.04.2020 г. произошло формирование «ножниц» – снижение показателя заболеваемости в исследуемых общежитиях при увеличении количества очагов (рис. 1). Снижение доли заболевших с 25.04.2020 г. по 02.05.2020 г. связано не со снижением количества заболевших в очагах COVID-19, а с увеличением общей численности проживающих в общежитиях, задействованных в эпидемическом процессе ($r = -0,7$). Увеличение общего количества проживающих было обусловлено включением в эпидемический процесс новых очагов в общежитиях, ранее не находившихся на контроле. Каждый новый регистрируемый очаг представлял собой целое общежитие, включение которого в изучаемый пул очагов, способствовало значительному увеличению количества лиц, включившихся в изучаемый эпидпроцесс (3053 чел. с 25.04.2020 г. по 02.05.2020 г.), что и являлось причиной «ложного» снижения показателя заболеваемости.

Противоэпидемические мероприятия в организованных коллективах начали интенсивно разрабатываться после формирования первых очагов COVID-19 в общежитиях сообщенного типа с 12.04.2020 г. (рис. 2), однако реальная их эффективность в приведенном нами исследовании стала проявляться с 21.04.2020 г. при анализе заболеваемости в обособленных общежитиях (см. рис. 1).

Эффективность мероприятий можно оценить на основании формирования графической линии, характеризующей заболеваемость проживающих в обособленных общежитиях по типу максимальных «экстремумов», с пикообразными подъемами периодичностью в 10–13 дней (с 21.04.2020 г. – 04.05.2020 г.; 07.05.2020 г. – 19.05.2020 г.; 19.05.2020 г. – 28.05.2020 г., 28.05.2020 г. – 07.06.2020 г.). Данное наблюдение связано с предпринимаемыми противоэпидемическими мероприятиями, при которых контактные лица, изолированные в момент максимального подъема заболеваемости в начальном периоде наблюдения (21.04.2020 г.), заболели на 10–13-й день, находясь на изоляции при минимальном контакте с другими постояльцами.

В дальнейшем наблюдалось уменьшение количества очагов, сопровождающееся плавным снижением заболеваемости со средним темпом равным 17. С 07.05.2020 г. по 07.06.2020 г. отмечались незначительные подъемы заболеваемости, не связанные с увеличением количества очагов COVID-19 ($r = 0,3$; $p = 0,14$). Наблюдаемые подъемы заболеваемости обусловлены реализацией инфекционного процесса у контактных лиц, изолированных в отдельных жилых помещениях. Своевременная изоляция заболевших и контактных лиц явилась самой действенной мерой в борьбе с очаговой заболеваемостью в общежитиях обособленного типа.

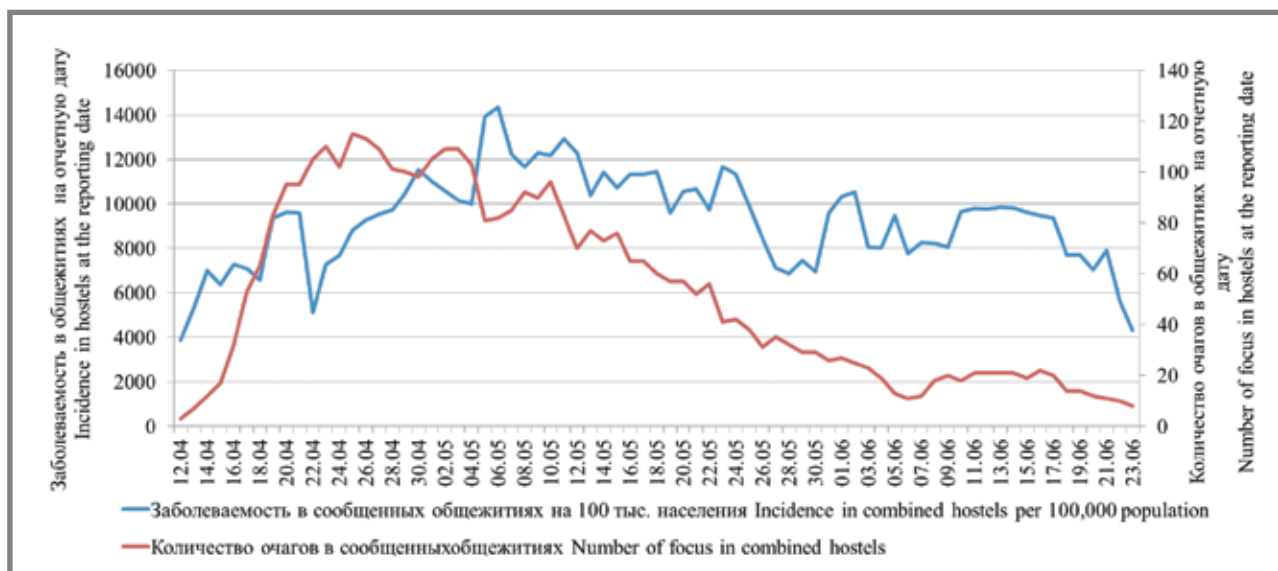
Рисунок 1. Очаговая заболеваемость COVID-19 в общежитиях обособленного типа (на 100 тыс. населения)**Figure 1. Focal incidence of COVID-19 in segregated hostels per 100,000 population**

Напротив, при схожести в динамике заболеваемости и изменения количества очагов в общежитиях обособленного и совмещенного типа уровень заболеваемости в совмещенных общежитиях был выше в 10 и более раз в любой точке наблюдения. А темпы снижения заболеваемости были ниже в два раза. Это связано с особенностью планировочного устройства указанных общежитий, которое оказывало существенное влияние на течение эпидемического процесса. Таким образом, в общежитиях обособленного типа локализацию очагов COVID-19 можно было считать полноценной.

В случае эпидемического процесса в общенных общежитиях наблюдалась иная ситуация (см. рис. 2). При более раннем начале

формирования очаговой заболеваемости COVID-19 в сообщенных общежитиях своевременные и действенные противоэпидемические мероприятия показали меньшую эффективность, чем в обособленных общежитиях.

Предпринимаемые противоэпидемические мероприятия (изоляция заболевших, контактных лиц) не имели сходного, как в случае с заболеваемостью в обособленных общежитиях, графического отражения эффективности. Отсутствовали максимальные «экстремумы», что указывало на относительно постоянное, а не пикообразное увеличение заболеваемости. Выявленная закономерность связана с особенностями эпидемического процесса в общежитиях сообщенного типа,

Рисунок 2. Очаговая заболеваемость COVID-19 в общежитиях сообщенного типа (на 100 тыс. населения)**Figure 2. Focal incidence of COVID-19 in combined hostels per 100,000 population**

Original Articles

при котором планировочное устройство здания не позволяет полностью изолировать даже небольшое количество заболевших и контактных лиц. Только перевод постояльцев из ближнего круга контактных лиц в специализированные обсерваторы совместно с полной изоляцией этажей здания и организацией доставки питания позволили 06.05.2020 г. изменить динамику заболеваемости в нисходящее направление.

Даже своевременные радикальные противоэпидемические мероприятия, применяемые в общежитиях сообщенного типа, имели более низкую эффективность по сравнению с мерами в обособленных общежитиях. На рисунке 2 отмечено, что отрицательная динамика заболеваемости, сформировавшаяся с 07.05.2020 г., имела волнообразное течение с низким темпом снижения уровня – -8. Выявленная закономерность связана с постоянным приростом количества заболевших в уже сформировавшихся очагах COVID-19 без увеличения их числа или даже снижении. Данное наблюдение подтверждается отсутствием связи между динамикой показателя заболеваемости в сообщенных общежитиях и количеством очагов в различные периоды: с 04.05.2020 г. по 11.05.2020 г. ($r = -0,89$, $p = 0,003$); с 12.05.2020 г. по 23.05.2020 г. ($r = 0,09$, $p = 0,78$); с 26.05.2020 г. по 17.06.2020 г. ($r = -0,29$, $p = 0,19$). Периодическое увеличение уровня заболеваемости – закономерное явление, возникшее вследствие многочисленных контактов между инфицированными и здоровыми постояльцами общежитий совмещенного типа.

За весь период наблюдения за очаговой заболеваемостью в обособленных и сообщенных общежитиях сформировалась слабая корреляционная связь между количеством очагов COVID-19 и заболеваемостью среди постояльцев, что проявилось в отсутствии статистической связи между данными показателями ($r = 0,20$, $p = 0,15$); ($r = 0,29$, $p = 0,03$ соответственно в обособленных и сообщенных общежитиях).

Однако в отличие от обособленных общежитий наличие контакта инфицированных и здоровых лиц в общежитиях сообщенного типа зачастую влекло за собой формирование крупных длительно существующих очагов COVID-19. Это обстоятельство и приводило к формированию высокого и длительно сохраняющегося уровня заболеваемости с положительной динамикой (см. рис. 2).

Продолжительный период роста количества очагов COVID-19 и заболеваемости среди постояльцев в сообщенных общежитиях указывал на необходимость введения дополнительных противоэпидемических мероприятий (рис. 3). С 22.04.2020 г. в формирующихся очагах начали переводить лиц из ближнего круга контактов в специализированные обсервационные учреждения. Вследствие возможных рисков получения высокой вирусной нагрузки вероятность развития инфекционного процесса у лиц из ближнего

круга контактных была в разы выше, чем у дальнего круга. Своевременная изоляция контактных лиц из ближнего круга приводила к прерыванию путей передачи COVID-19 среди постояльцев общежития (см. рис. 3) и способствовала снижению заболеваемости COVID-19 среди постояльцев сообщенных общежитий ($r = 0,6$ $p = 0,00000003$).

При клинико-эпидемиологическом анализе течения инфекционного процесса в изучаемых общежитиях были выявлены следующие особенности.

Вследствие того, что в общежитиях обособленного типа управление эпидемическим процессом было эффективно реализовано в кратчайшие сроки, количество случаев COVID-19 в исследуемом отрезке времени (с 12.04.2020 г. по 23.06.2020 г.) было значительно короче, чем в общежитиях сообщенного типа: 4 и 10 на 100 постояльцев соответственно.

Более длительное течение очаговой заболеваемости COVID-19 в сообщенных общежитиях, трудность реализации важнейших противоэпидемических мероприятий приводили к рециркуляции возбудителя COVID-19 среди лиц с клиническими проявлениями, среди находящихся в инкубационном периоде развития инфекционного процесса и здоровых лиц. Рециркуляция вируса SARS-CoV-2 способствовала повышению вирусной нагрузки среди инфицированных лиц. Это и вероятность повышения вирулентности вируса потенцировали развитие тяжелых клинических форм COVID-19 (рис. 4 и 5).

Также важно отметить, что тяжелые формы течения новой коронавирусной инфекции в общежитиях сообщенного типа регистрировались на 21 день дольше, чем в обособленных общежитиях.

Гипотеза о возможности повышения вирулентности вируса SARS-CoV-2 в результате его рециркуляции была подтверждена в ходе анализа встречаемости тяжелых клинических форм течения COVID-19 в расчете на 100 заболевших, проживающих в общежитиях разного типа. В обособленных общежитиях коэффициент встречаемости тяжелых форм течения COVID-19 в среднем был равен 1,1%, в общежитиях сообщенного типа он был выше в 11 раз и составлял в среднем 11,6% ($t = 14,32$, $p = 0,000001$) (рис. 6). В общежитиях сообщенного типа он варьировал в пределах от 1,1 до 19,3%, а в обособленных находился в диапазоне от 0,3% до 2,3%.

Активное распространение COVID-19 в общежитиях сообщенного типа началось 12.04.2020 г. и имело более интенсивный характер (средний показатель темпа прироста 8,4) по сравнению с обособленными общежитиями (средний показатель темпа прироста 1,57), в которых активизация эпидемического процесса произошла на 7 дней позже. Достоверные различия в течении эпидемического процесса в общежитиях различного типа были подтверждены в исследованиях, проведенных за рубежом. В частности, были выявлены множественные

Рисунок 3. Очаговая заболеваемость COVID-19 в общежитиях смешанного типа в зависимости от вводимых противоэпидемических мероприятий (на 100 тыс. населения)

Figure 3. Focal incidence of COVID-19 in combined hostels depending on anti-epidemic measures per 100,000 population

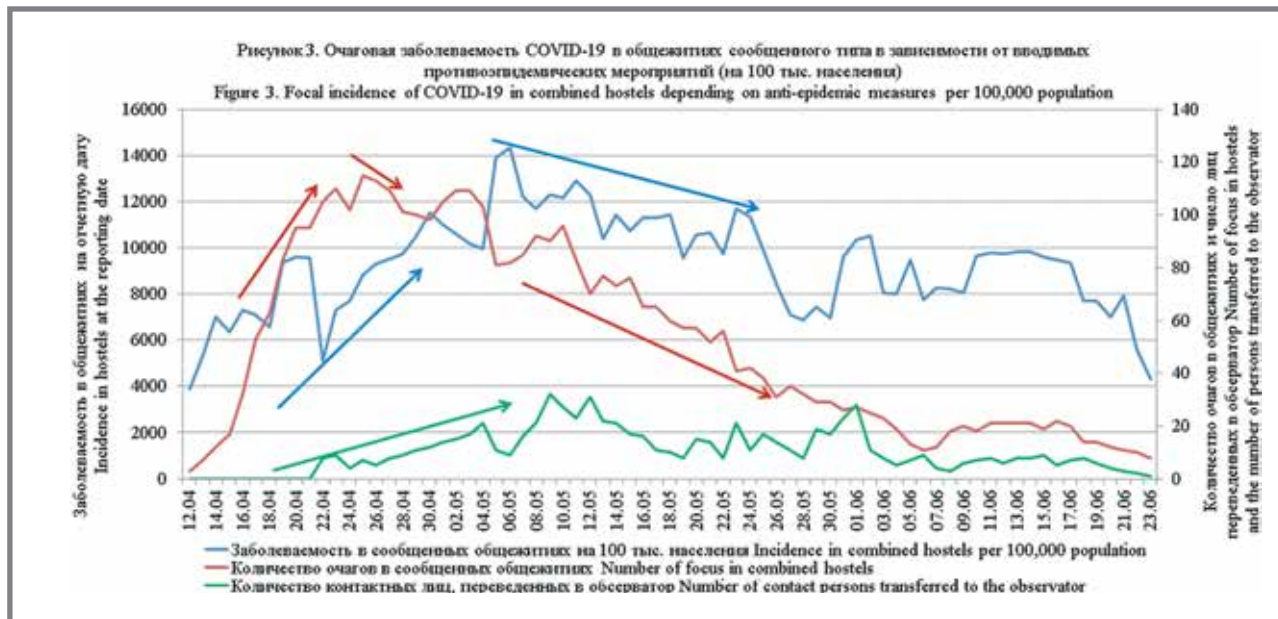


Рисунок 4. Особенности клинического течения COVID-19 в общежитиях обособленного типа (абсолютные единицы измерения)

Figure 4. Features of the clinical course of COVID-19 in segregated hostels (absolute units)

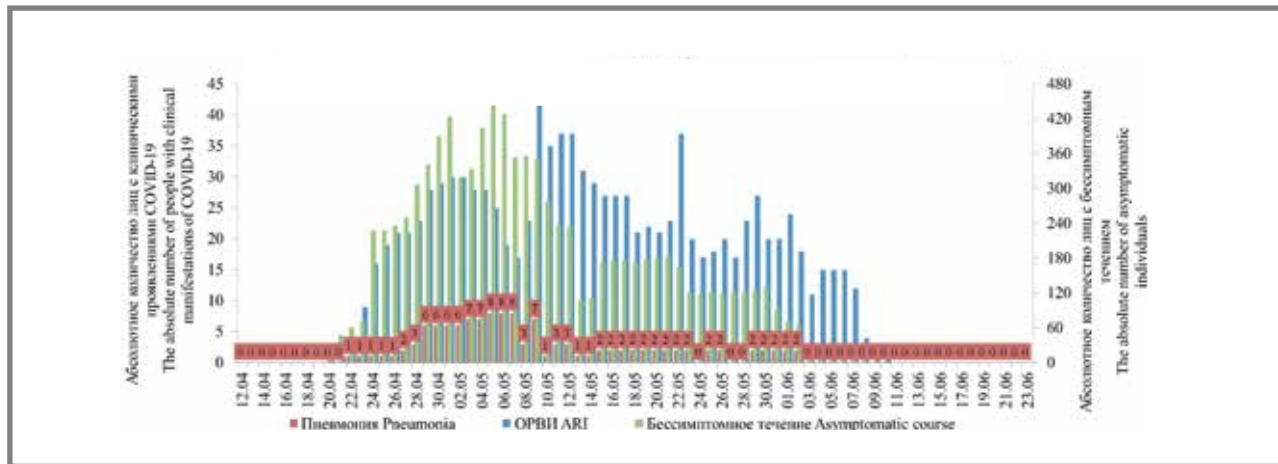


Рисунок 5. Особенности клинического течения COVID-19 в общежитиях смешанного типа (абсолютные единицы измерения)

Figure 5. Features of the clinical course of COVID-19 in combined hostels (absolute units)

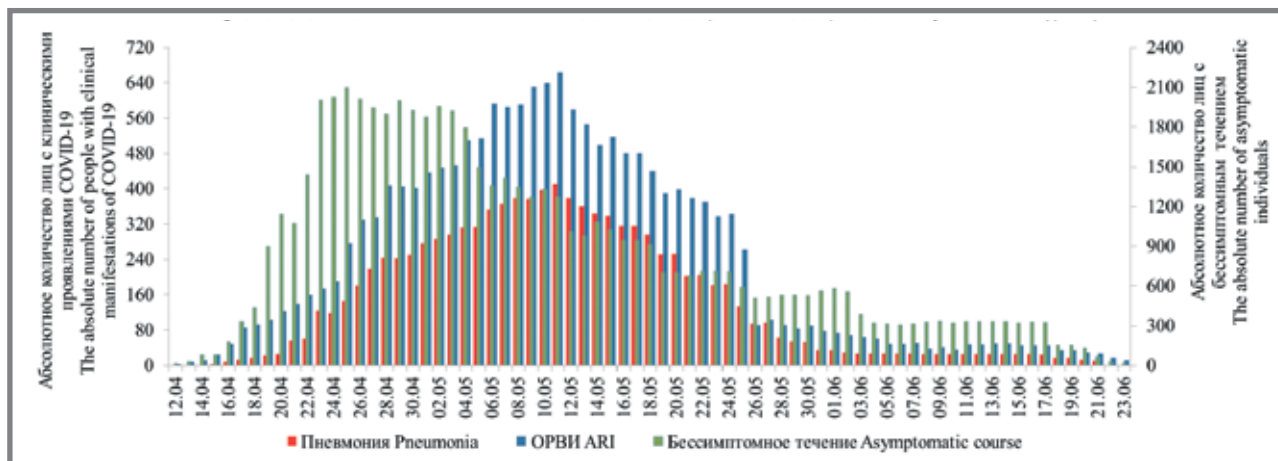
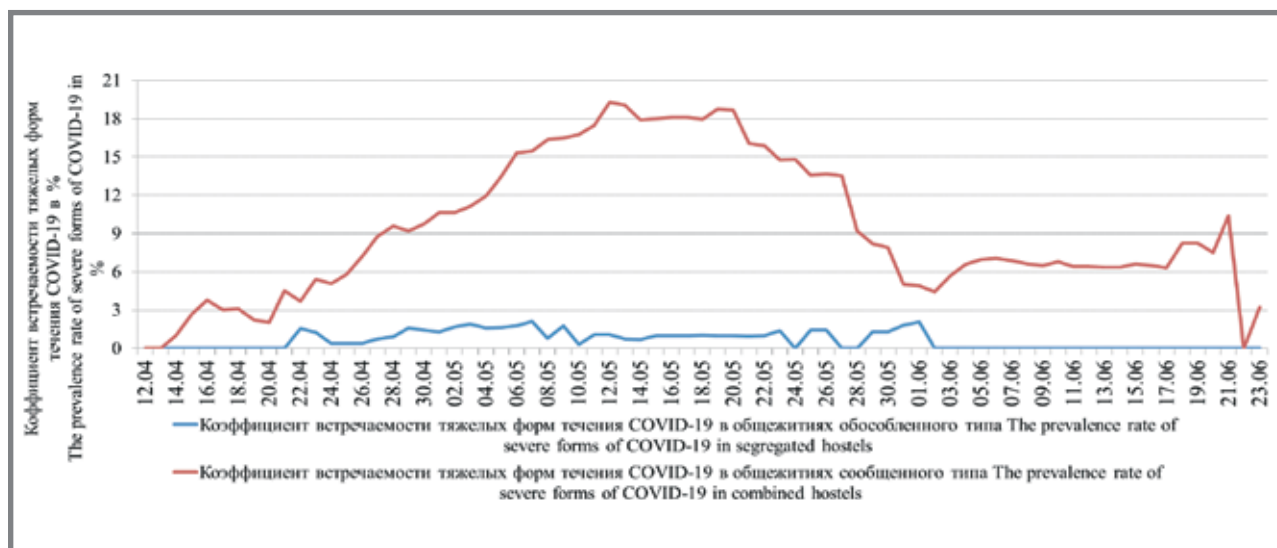


Рисунок 6. Распределение коэффициента встречаемости тяжелых форм течения COVID-19 на 100 заболевших лиц, проживающих в общежитиях

Figure 6. Distribution of the prevalence rate of severe forms of COVID-19 course per 100 sick people living in hostels



пики передачи инфекции, включающие, по меньшей мере, 5467 случаев заражения SARS-CoV-2 в шести общежитиях. Было установлено, что число случаев заражения SARS-CoV-2 удваивалось каждые 1,56 дня (95% ДИ 1,29–1,96) в зданиях общесобранного типа. Соответствующее время удвоения для многоквартирных домов составило 2,65 дня (95% ДИ 2,01–3,87) [8].

Важно отметить, что в соответствии с Методическими рекомендациями (МР 3.1.0178-20) «Определение комплекса мероприятий, а также показателей, являющихся основанием для поэтапного снятия ограничительных мероприятий в условиях эпидемического распространения COVID-19» нами был рассчитан коэффициент распространения коронавируса (R_t) – это показатель, определяющий среднее количество людей, которых инфицирует один больной до его изоляции. Полученные нами результаты свидетельствовали о более активном распространении SARS-CoV-2 в общежитиях общесобранного типа (средний показатель $R_t = 1,01$) в сравнении с общежитиями обособленного типа (средний показатель $R_t = 0,66$).

Высокая контагиозность вируса в сочетании с длительным течением очаговой заболеваемости приводила к развитию тяжёлых форм течения COVID-19. Увеличение встречаемости тяжёлых форм COVID-19 в зависимости от изменения вирулентности SARS-CoV-2 было также отмечено в исследовании, проведённом научной группой из Бельгии и России [9].

Для стабилизации сложившегося неблагоприятного положения по COVID-19 в общежитиях была необходима незамедлительная организация противоэпидемических мероприятий. В связи с невозможностью проведения полноценной изоляции контактных лиц в общежитиях общесобранного типа предпринимался перевод контактных лиц из ближнего круга

в специализированные обсерваторы. Данные мероприятия 06.05.2020 г. позволили изменить динамику заболеваемости в нисходящем направлении ($r = 0,6$ $p = 0,00000003$). Эффективность мер, заключающихся в применении точечной изоляции контактных лиц, была указана в работе, приведённой группой исследователей ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова» под руководством Тамма М. В. [10]. Исследование, проведённое Дальневосточным государственным медицинским университетом, также подтвердило особую значимость своевременной изоляции заболевших и контактных лиц в борьбе с очаговой заболеваемостью COVID-19 в организованных коллективах [11].

Заключение

В проведённой нами работе были выявлены и проанализированы клинико-эпидемиологические особенности COVID-19 в организованных коллективах общежитий. Установлены существенные отличия в течении эпидемического процесса, клинических проявлениях, а также обозначены необходимые условия для достижения успеха в реализации противоэпидемических мероприятий, напрямую зависящих от особенностей планировочного устройства общежитий. Обнаруженные нами закономерности были также подтверждены результатами других исследований, проведённых у нас в стране и за рубежом.

Необходимо отметить, что планировочное устройство зданий для общественного проживания явилось основополагающим фактором, влияющим на течение эпидемического процесса COVID-19 в общежитиях.

В зависимости от типа планировочного устройства общежитий разрабатывался и необходимый комплекс противоэпидемических

мероприятий, направленных на локализацию и ликвидацию очага COVID-19. Такие радикальные меры были необходимы по причине того, что эффективность противоэпидемических мероприятий кардинально менялась в зависимости от типа общежития.

Данные выводы являются актуальными в борьбе с очаговой заболеваемостью COVID-19 на сегодняшний день, а также будут полезны в борьбе с другими инфекционными заболеваниями, имеющими высокую контагиозность и существенный потенциал в реализации очаговой заболеваемости.

Литература

1. Денисова А. Р., Максимов М. Л. Острые респираторные вирусные инфекции: этиология, диагностика, современный взгляд на лечение. *Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение.* – 2018. – Т. 2. – №. 1–2. – С. 99–103.
2. Билченко Т. Н., Чучалин А. Г. Заболеваемость и смертность населения России от острых респираторных вирусных инфекций, пневмонии и вакцинопрофилактика. *Терапевтический архив.* 2018;90(1):22–26. <https://doi.org/10.26442/terarkh201890122-26>.
3. Кутырев В. В., Попова А. Ю., Смоленский В. Ю. и др. Эпидемиологические особенности новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Сообщение 1: Модели реализации профилактических и противоэпидемических мероприятий. *Проблемы особо опасных инфекций.* 2020; 1:6–13. DOI: 10.21055/0370-1069-2020-1-6-13.
4. Кочетков П. А., Мейтель И. Ю. Профилактика и лечение острых вирусных инфекций верхних дыхательных путей и их бактериальных осложнений. *РМЖ.* – 2016. – Т. 24. – №. 4. – РМЖ. 2016;4:231–235.
5. Шамшева О. В. Новый коронавирус COVID-19 (SARS-CoV-2). *Детские инфекции.* – 2020. – Т. 19. – №. 1.
6. Иваненко А.В., Соловьев Д.В., Волкова Н.А. и др. Эпидемиологические особенности заболеваемости коронавирусной инфекцией COVID-19 в Москве в период с 1 марта по 31 августа 2020 года. *Здоровье населения и среда обитания – ЗНУСО.* 2021;(3):57–62. <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2021-336-3-57-62>.
7. Сайганов С. А., Мельцер А. В., Любимова А. В. и др. Опыт организации мер по предотвращению распространения новой коронавирусной инфекции среди обучающихся образовательной организации, проживающих в общежитиях. *Профилактическая и клиническая медицина* 2020; (3): 4–11. DOI: 10.17816/RFD57155.
8. Gorny A.W., Bagdasarian N., Koh A.H., et al. SARS-CoV-2 in migrant worker dormitories: Geospatial epidemiology supporting outbreak management. *Int. J. Infect. Dis.* 2021; 103: 389–94.
9. Бевова М. Р., Нетесов С. В., Аульченко Ю. С. Новая коронавирусная инфекция COVID-19. Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. 2020;38(2):51–58. <https://doi.org/10.17116/molgen20203802151>
10. Тамм М. В. Коронавирусная инфекция в Москве: прогнозы и сценарии // *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* – 2020. – Т. 13. – №. 1. – С. 43–51.
11. Жмеренецкий К. В., Рзыанкина М. Ф., Чибисов Ю. В. Мероприятия по предупреждению распространения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) среди проживающих в общежитиях и алгоритм действий администрации в Дальневосточном государственном медицинском университете. *Вестник общественного здоровья и здравоохранения Дальнего Востока России.* – 2020. – №. 2. – С. 2–2.

References

1. Denisova A. R., Maksimov M. L. Acute respiratory viral infections: etiology, diagnosis, modern view of treatment. *Russian Medical Journal. Medical review.* – 2018. – Т. 2. no. 1-2. – P. 99–103 (In Russ.).
2. Bilchenko T.N., Chuchalin A.G. The morbidity and mortality of the population of Russia from acute respiratory viral infections, pneumonia and vaccine prevention. *Therapeutic archive.* 2018;90(1):22–26 (In Russ.). <https://doi.org/10.26442/terarkh201890122-26>.
3. Kutyrev V.V., Popova A.Yu., Smolensky V.Yu., et al. Epidemiological Features of New Coronavirus Infection (COVID-19). Communication 1: Modes of Implementation of Preventive and Anti-Epidemic Measures. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsiy [Problems of Particularly Dangerous Infections].* 2020; 1:6–13 (In Russ.). DOI: 10.21055/0370-1069-2020-1-6-13.
4. Kochetkov P. A., Matel I. Y. Prevention and treatment of acute viral upper respiratory tract infections and bacterial complications // *RMJ.* – 2016. – Vol. 24. no. 4. – *Breast cancer.* 2016;4:231–235 (In Russ.).
5. Shamsheva O. V. The New coronavirus COVID-19 (SARS-CoV-2). *Children infection.* – 2020. – Vol. 19. no. 1 (In Russ.).
6. Ivanenko A.V., Soloviev D.V., Volkova N.A., et al. Epidemiological Features of the Incidence of COVID-19 in Moscow in the Period from March 1 to August 31, 2020. *Public Health and Life Environment – PH&LE.* 2021;(3):57–62 (In Russ.). <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2021-336-3-57-62>.
7. Saiganov S. A., Meltzer A.V., Lyubimova A.V., et al. Experience of organizing measures to prevent the spread of a new coronavirus infection among students of an educational organization living in dormitories. *Preventive and Clinical Medicine* 2020; (3): 4–11 (In Russ.). DOI: 10.17816 / RFD57155.
8. Gorny A.W., Bagdasarian N., Koh A.H., et al. SARS-CoV-2 in migrant worker dormitories: Geospatial epidemiology supporting outbreak management. *Int. J. Infect. Dis.* 2021; 103: 389–94.
9. Bevova M. R., Netesov S. V., Aulchenko Yu. S. New coronavirus infection COVID-19. Molecular genetics, microbiology, and virology. 2020;38(2): 51–58 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/molgen20203802151>.
10. Tamm M. V. Coronavirus infection in Moscow: forecasts and scenarios // *Pharmacoeconomics. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology.* – 2020. – Vol. 13. – no. 1. – p. 43–51 (In Russ.).
11. Zhmerenetsky K. V., Rzyankina M. F., Chibisov Yu. V. Measures to prevent the spread of a new coronavirus infection (COVID-19) among those living in dormitories and the algorithm of administrative actions at the Far Eastern State Medical University. *Bulletin of Public Health and Healthcare of the Russian Far East.* – 2020. – No. 2. – p. 2–2 (In Russ.).

Об авторах

- **Александр Викторович Задорожный** – ординатор ЦНИИ эпидемиологии, Москва., +7 (929) 659-01-51, AlezanderZadoroshnyy@yandex.ru.
- **Наталья Юрьевна Пшеничная** – д. м. н., профессор, зам. директора по клинико-аналитической работе ЦНИИ эпидемиологии, Москва. natalia-pshenichnaya@yandex.ru. <http://orcid.org/0000-0003-2570-711X>.
- **Светлана Викторовна Углева** – д. м. н., доцент, консультант организационно-методического отдела ЦНИИ эпидемиологии, Москва. uglevas@bk.ru. <https://orcid.org/0000-0002-1322-0155>.
- **Александр Анатольевич Еровиченков** – д. м. н., профессор, ведущий специалист ФНЦ исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М. П. Чумакова РАН; профессор кафедры инфекционных болезней Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, Москва. alexerov1@list.ru. <https://orcid.org/0000-0002-5087-6946>.
- **Василий Геннадиевич Акимкин** – академик РАН, д. м. н., профессор, директор ЦНИИ эпидемиологии, Москва. crie@crie.ru. <https://orcid.org/0000-0003-4228-9044>.
- **Виктор Васильевич Малеев** – академик РАН, д. м. н., профессор, советник директора ЦНИИ эпидемиологии, Москва. maleyev@pcr.ru. <https://orcid.org/0000-0001-5748-178X>.
- **Денис Валериевич Усенко** – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии ЦНИИ эпидемиологии, заведующий образовательным центром, Москва. dusenko@rambler.ru. <https://orcid.org/0000-0001-5232-7337>.

Поступила: 28.06.2021. Принята к печати:

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Alexander V. Zadoroshnyy** – Resident, Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia. AlezanderZadoroshnyy@yandex.ru.
- **Natalia Yu. Pshenichnaya** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director on Clinical and Analytical Work, Central Research Institute of Epidemiology, Moscow. natalia-pshenichnaya@yandex.ru. <http://orcid.org/0000-0003-2570-711X>.
- **Svetlana V. Ugleva** – Dr. Sci. (Med.), Docent, Consultant of the Organizational and Methodological Department, Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia. uglevas@bk.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1322-0155>.
- **Alexander A. Erovichenkov** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher, M. P. Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development Moscow, Russia, Professor of Department of Infectious Diseases Russian Medical Academy of Continuing Professional Education Moscow, Russia. alexerov1@list.ru. <https://orcid.org/0000-0002-5087-6946>.
- **Vasily G. Akimkin** – Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director, Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia. crie@pcr.ru. <http://orcid.org/0000-0003-4228-9044>.
- **Viktor V. Maleyev** – Academician of the of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Professor, Expert Advisor of Director, Central Research Institute for Epidemiology, Moscow, Russia. maleyev@pcr.ru. <https://orcid.org/0000-0001-5748-178X>.
- **Denis V. Usenko** – Scientific Regalidoctor of Medical Sciences, Leading researcher of the Clinical Department of Infectious Pathology of the Central Research Institute of Epidemiology, Head of the Educational Center Moscow, Russia. dusenko@rambler.ru. <https://orcid.org/0000-0001-5232-7337>.

14.07.2021. Received: 28.06.2021 Accepted: 14.07.2021.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-4-48-56>

Обнаружение в Российской Федерации устойчивого к ципрофлоксацину негруппируемого штамма *Neisseria meningitidis* клонального комплекса ST-175

М. А. Королева*, М. И. Грицай, К. О. Миронов, Ю. В. Михайлова, А. А. Шеленков, И. С. Королева

ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва

Резюме

Актуальность. Неинкапсулированные штаммы менингококка (NmNG) очень редко вызывают генерализованную форму менингококковой инфекции. Устойчивый к ципрофлоксацину новый штамм NmNG ST-175 cc175, который недавно стал причиной нескольких случаев инвазивной менингококковой инфекции в Европе, обнаружен в Российской Федерации.

Цель. Сопоставить новые российские штаммы NmNG ST-175 с уже охарактеризованными NmNG ST-175 и проанализировать генетические маркеры, ассоциированные с устойчивостью к антибиотикам. **Материалы и методы.** Нуклеотидные последовательности штаммов NmNG ST-175 размером более 2 млн пар оснований были экспортированы из базы данных PubMLST. Сравнение проводилось по 1605 локусам «основного генома» (core genome) с использованием опции «N. meningitidis cgMLST v1.0». Генетические взаимоотношения 127 штаммов NmNG ST-175, в том числе 8 российских носительских штаммов, были визуализированы с использованием программы SplitsTree (версия 4.16.2). **Результаты и обсуждение.** Из восьми российских штаммов шесть оказались в кластере с немецкими и шведским изолятами, вызвавшими инвазивную менингококковую инфекцию. Еще два российских штамма были наиболее близки к изолятам кластера, включающего носительские изоляты из Англии. Семь штаммов проявили резистентность к ципрофлоксацину и обладали аллелями *gyrA*-187 и *gyrA*-152, которые на основании филогенетического анализа аллелей относились к генетическим ветвям *Neisseria cinerea* и Nm. **Заключение.** Только белковые вакцины потенциально могли бы обеспечить защиту от NmNG ST-175. Перспективным представляется изучение антигенных характеристик российских штаммов менингококка, в том числе NmNG ST-175, для оценки потенциального охвата вакцинацией существующими белковыми вакцинами, возможности их регистрации на территории Российской Федерации, а также разработки отечественных вакцин.

Ключевые слова: менингококк, менингококковая инфекция, вакцинопрофилактика, полногеномное секвенирование, эпидемиология, носительство

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Королева М. А., Грицай М. И., Миронов К. О. и др. Обнаружение в Российской Федерации устойчивого к ципрофлоксацину негруппируемого штамма *Neisseria meningitidis* клонального комплекса ST-175. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2021;20(4): 48–56. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-4-48-56>.

The Emergence of a Ciprofloxacin-Resistant Non-Groupable *Neisseria meningitidis* Strain of the Clonal Complex ST-175 in the Russian Federation

MA Koroleva**, MI Gritsay, KO Mironov, YV Mikhailova, AA Shelenkov, IS Koroleva
Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia

Abstract

Relevance. Unencapsulated strains of meningococcus (NmNG) very rarely cause invasive meningococcal disease. A new ciprofloxacin-resistant strain NmNG ST-175 cc175, which has recently caused several cases of invasive meningococcal infection in Europe, has been discovered in the Russian Federation. **Aim.** To compare the new Russian strains of NmNG ST-175 with the already characterized NmNG ST-175 and to analyze the genetic markers associated with antibiotic resistance. **Materials and**

* Для переписки: Королева Мария Александровна, к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии менингококковой инфекции и гнойных бактериальных менингитов ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Россия, 111123, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а. +7 (916) 363-82-48, korolevamarina389@gmail.com. ©Королева М. А. и др.

** For correspondence: Koroleva Maria A., Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Laboratory for Epidemiology of Meningococcal Infection and Purulent Bacterial Meningitis, Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, 3a, st. Novogireevskaya, Moscow, 111123, Russia. +7 (916) 363-82-48, korolevamarina389@gmail.com. ©Koroleva MA et al.

methods. The nucleotide sequences of NmNG ST-175 strains of more than 2 million base pairs were exported from the PubMLST database. Comparison was carried out for 1605 core genome loci using the *N. meningitidis* cgMLST v1.0 ". Genetic relationships of 127 NmNG ST-175 strains, including 8 Russian carrier strains, were visualized using the SplitsTree software (version 4.16.2).

Results. Of the eight Russian strains, six found themselves in a cluster with German and Swedish isolates that caused invasive meningococcal infection. Two more Russian strains were closest to the isolates of the cluster, including carrier isolates from England. Seven strains showed resistance to ciprofloxacin and possessed the *gyrA*-187 and *gyrA*-152 alleles, which, based on the phylogenetic analysis of the alleles, belonged to the genetic branches of *Neisseria cinerea* and Nm. **Conclusion.** Protein vaccines alone could potentially provide protection against ST-175 NmNG. It seems promising to study the antigenic characteristics of Russian Nm strains, including NmNG ST-175, to assess the potential vaccination coverage with existing protein vaccines, the possibility of their registration on the territory of the Russian Federation, as well as the development of domestic vaccines.

Key words: meningococcus, meningococcal infection, vaccination, whole genome sequencing, epidemiology, carriage
No conflict of interest to declare.

For citation: Koroleva MA, Gritsay MI, Mironov KO et al. The emergence of a ciprofloxacin-resistant non-groupable *Neisseria meningitidis* strain of the clonal complex ST-175 in the Russian Federation. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2021;20(4): 48–56 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-4-48-56>.

Введение

Neisseria meningitidis (Nm) является облигатным комменсалом носоглотки человека и бессимптомно присутствует у 10% населения [1]. Иногда штаммы могут проникать через слизистую оболочку и попадать в кровоток, вызывая опасные для жизни заболевания, такие как менингит и/или септицемия [2]. Помимо генерализованных форм менингококковой инфекции (ГФМИ), Nm также является нечастой причиной эпиглоттита, перикардита, миокардита, септического артрита [3] и конъюнктивита [3–5]. Менингококковая полисахаридная капсула необходима для выживания в крови и позволяет избежать опосредованного комплементом фагоцитоза [6]. На основе состава полисахаридной капсулы штаммы менингококка классифицируются на серогруппы. К возбудителям инвазивных заболеваний относятся представители серогрупп A, B, C, W, X и Y. Неинкапсулированные штаммы (NmNG) очень редко вызывают инвазивные заболевания [7]. Большинство случаев ГФМИ, вызванных NmNG, были зарегистрированы среди людей с наследственной недостаточностью терминальных компонентов системы комплемента, у которых риск ГФМИ в 1000–10 000 раз выше, чем в общей популяции [8].

Ципрофлоксацин является одним из трех антибиотиков, рекомендуемых для химиопрофилактики менингококковой инфекции во всем мире [9]. С 1992 г. в некоторых странах появился ряд устойчивых к ципрофлоксацину изолятов менингококка [10–14]. В Индии [14] и в Китае [15,16] даже отмечены вспышки ГФМИ, вызванные резистентными к ципрофлоксацину Nm. Устойчивость в основном обусловлена точечными мутациями в области, определяющей устойчивость к хинолонам гена *gyrA*, который кодирует субъединицу A ДНК-гиразы [17].

В 2019 г. служба общественного здравоохранения Англии опубликовала информацию о появлении трех случаев ГФМИ, вызванных устойчивым к ципрофлоксацину штаммом NmNG (P1.22-11,15-25: ST-175 (cc175)), и связанных с поездкой

в Мекку (Саудовская Аравия) [18]. После данного объявления Институт гигиены и микробиологии Вюрцбургского университета (Германия) обратился в Управление общественного здравоохранения Англии по поводу четырех выявленных в течение 2016–2019 гг. случаях инвазивных заболеваний, вызванных Nm. В результате исследования были получены аналогичные английским изоляты, три из которых также были устойчивы к ципрофлоксацину. Далее L. Willerton с соавт. [19] изучили 79 геномов Nm сиквенс-типа ST-175 клонального комплекса cc175 и близкородственных геномов. Эти штаммы (изоляты от носителей и больных) были классифицированы на шесть отдельных генетических подгрупп, принадлежащих к нескольким серогруппам и циркулирующих в 15 странах Африки, Америки и Европы с 2000 г. по 2019 г. Изоляты, выделенные в Англии и Германии, принадлежали к генетической подгруппе 1, которая к моменту исследования включала 31 изолят NmNG из Европы и Африки (2014–2019 гг.), организованный в несколько кластеров (кластеры от A до E). Все изоляты сублинии NmNG cc175 обладали аллелями *repA*, связанными со сниженной чувствительностью к пенициллину, что, если было об этом известно, отражалось на минимальной подавляющей концентрации (МПК) пенициллина. Несколько кластеров обладали аллелями *gyrA* с мутациями, ассоциированными с устойчивостью к ципрофлоксацину, что также соответствовало значениям МПК ципрофлоксацина.

В 2020 г. в Москве в рамках проведения научно-практической работы «Эпидемиологическая характеристика менингококкового носительства и определение биологических свойств у носоглоточных штаммов менингококка» нами впервые идентифицированы 8 носительских штаммов NmNG ST-175, ранее не обнаруживаемых на территории Российской Федерации [20].

Цель настоящего исследования – сопоставить новые российские штаммы NmNG ST-175 с уже охарактеризованными NmNG ST-175

и проанализировать генетические маркеры, ассоциированные с устойчивостью к антибиотикам.

Материалы и методы

Нуклеотидные последовательности штаммов *NmNG* ST-175 размером более 2 млн пар оснований были экспортированы из базы данных PubMLST (<https://pubmlst.org/organisms/neisseria-spp>) [21]. На момент окончания исследования (декабрь 2020 г.) была доступна информация о 127 изолятах *NmNG* ST-175 с полногеномными последовательностями, включая 8 российских штаммов. Сравнение проводилось по 1605 локусам «основного генома» (core genome) с использованием опции «*N. meningitidis* cgMLST v1.0» [21]. Генетические взаимоотношения 127 штаммов *NmNG* ST-175 были визуализированы с использованием программы SplitsTree (версия 4.16.2) [22].

Результаты и обсуждение

В своем исследовании L. Willerton с соавт. [19] подразделили *NmNG* ST-175 на несколько кластеров (31 изолят из Европы и Африки, выделенный в 2014–2019 гг.), кластеры от А до Е и один штамм, не входящий в эти кластеры (синглетон). Данные L. Willerton, представленные в таблице 1, дополнены российскими изолятами, охарактеризованными в исследовании [19]. Как видно из таблицы 1 и рисунка 1, из восьми российских штаммов шесть оказались в кластере В, включающем в себя немецкие и шведский изоляты, вызвавшие ГФМИ. Еще два российских штамма были наиболее близки к изолятам кластера D, включающего носительские изоляты из Англии. Изоляты *NmNG*, входящие

в клональный комплекс *cc175*, обладали аллелями *repA*, ассоциированными со сниженной чувствительностью к пенициллину, и это отражалось на МПК пенициллина. Исключение составили два чувствительных к пенициллину российских штамма с МПК, равной 0,047 мкг/мл. Несколько кластеров обладали аллелями *gyrA* с мутациями, ассоциированными с устойчивостью к ципрофлоксацину.

По данным L. Willerton с соавт., *NmNG* *cc175* вызвал девять случаев ГФМИ и два случая конъюнктивита в Европе. Семь из них (2 конъюнктивита и 5 ГФМИ) были вызваны изолятами, устойчивыми к ципрофлоксацину. Английские случаи 2019 г. (кластер А) включали в себя два географически разрозненных случая конъюнктивита у возвратившихся из Мекки после умры, и один случай ГФМИ у представителя той же общины мечети в Англии, которую посещал один из двух вышеупомянутых заболевших конъюнктивитом. В последнем случае у больного был подтвержден дефицит компонентов системы комплемента. Все три изолята были устойчивы к ципрофлоксацину (аллель *gyrA*-313). Четвертый случай ГФМИ на территории Англии не принадлежал ни к одному из описанных кластеров (*id52614*). Изолят был чувствителен к ципрофлоксацину (аллель *gyrA*-12). У пациента не обнаружено дефицита или недостаточности компонентов системы комплемента.

В Германии отмечены четыре случая ГФМИ в 2016 (2 случая), 2017 (1 случай) и 2019 (1 случай) гг. В 2017 г. заболел беженец из Нигерии. Изолят (кластер А) оказался чувствительным к ципрофлоксацину (аллель *gyrA*-12). Случай 2019 г. возник у больного с онкологическим заболеванием,

Рисунок 1. Генетические взаимоотношения 127 штаммов, основанные на сравнении 1605 локусов «основного генома» *NmNG* *cc175*, с указанием кластеров А-Е. Пунктирная стрелка указывает на группу из 2 китайских штаммов, черная – на группу из 85 штаммов, изолированных в Буркина-Фасо
Figure 1. Genetic relationships of 127 strains based on a comparison of 1605 loci of the «main genome» *NmNG* *cc175*, indicating clusters A-E. The dashed arrow indicates a group of 2 Chinese strains, and a black arrow indicates a group of 85 strains isolated in Burkina Faso

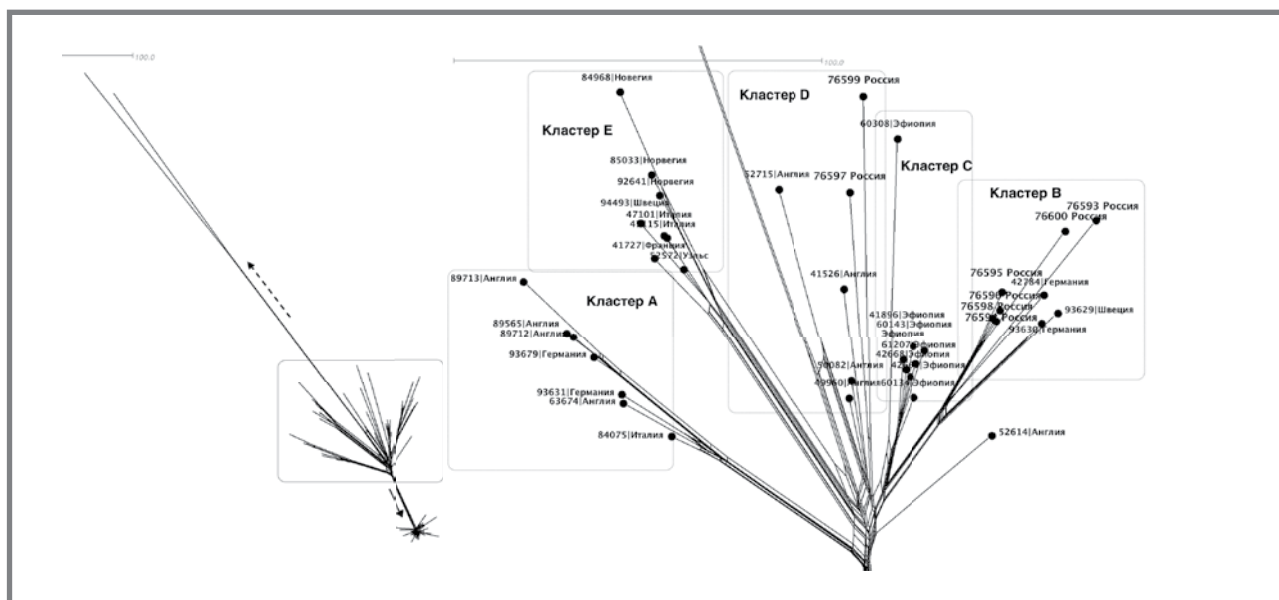


Таблица 1. Характеристики изолятов NmNG с сиквенс-типом ST-175
Table 1. Characteristics of NmNG isolates with ST-175 sequence type

PubMLST id и кластеры PubMLST id and clusters	Страна Country	Год Year	Диагноз Diagnosis	МПК пенициллина, мкг/мл Minimum inhibitory concentration of benzylpenicillin mcg/ml	МПК ципрофлоксацина, мкг/мл Minimum inhibitory concentration of ciprofloxacin mcg/ml	gugA	repA	PorA_VR1	PorA_VR2	FetA_VR	Кол-во Amount
А											
93679	Германия Germany	2019	Менингокок- цемиа Meningococ- sema	0,19	0,064	313	662	-	15-25	F5-1	1
89565	Англия England	2019	Конъюнктивит Conjunctivitis	0,25	0,12	313	662	22-11	15-25	F5-1	1
89712	Англия England	2019	Конъюнктивит Conjunctivitis	0,25	0,12	313	662	22-11	15-25	F5-1	1
89713	Англия England	2019	ГФМИ Invasive meningococcal infection	0,25	0,12	313	662	22-11	15-25	F5-1	1
84075	Италия Italy	2017	ГФМИ Invasive meningococcal infection	0,125	0,004	12	662	22-11	15-25	F5-1	1
91539	Италия Italy	2018	ГФМИ Invasive meningococcal infection	0,25	0,006	12	662	22-11	15-25	F5-1	1
63674	Англия England	-	Носительство Carriage	-	-	12	662	22-11	15-25	F5-1	1
93631	Германия Germany	2017	Менингит и менинго- кокцемиа Meningitis and meningococ- sema	0,25	0,003	12	662	22-11	15-25	F5-1	1
В											
93629	Германия Germany	2016	Менингит Meningitis	0,25	0,094	187	909	22-11	15-25	F5-1	1
93630	Германия Germany	2016	Менингит Meningitis	0,5	0,064	187	909	22-11	15-25	F5-1	1
42784	Швеция Sweden	2016	ГФМИ Invasive meningococcal infection	0,094	0,094	187	662	22-11	15-25	F5-1	1
76595	Россия Russia	2020	Носительство Carriage	0,094	0,064	187	-	22-11	15-25	F5-1	1
76598	Россия Russia	2020	Носительство Carriage	0,064	0,064	187	-	22-11	15-25	F5-1	1
76593	Россия Russia	2020	Носительство Carriage	0,064	0,064	187	662	22-11	15-25	F5-1	1
76600	Россия Russia	2020	Носительство Carriage	0,094	0,125	187	-	22-11	15-25	F5-1	1

PubMLST id и кластеры PubMLST id and clusters	Страна Country	Год Year	Диагноз Diagnosis	МПК пенициллина, мкг/мл Minimum inhibitory concentration of benzylpenicillin mcg/ml	МПК ципрофлоксацина, мкг/мл Minimum inhibitory concentration of ciprofloxacin mcg/ml	gugA	penA	PorA_VR1	PorA_VR2	FetA_VR	Кол-во Amount
76594	Россия Russia	2020	Носительство Carriage	0,094	0,047	187	-	22-11	15-25	F5-1	1
76596	Россия Russia	2020	Носительство Carriage	0,047	0,064	187	-	22-11	15-25	F5-1	1
C											
41896	Эфиопия Ethiopia	2014	Носительство Carriage	0,25	0,004	12	662	22-11	15-56	F5-1	1
61207	Эфиопия Ethiopia	2014	Носительство Carriage	-	-	12	662	22-11	15-56	F5-1	1
42666	Эфиопия Ethiopia	2014	Носительство Carriage	0,25	0,004	12	662	22-11	15-56	F5-1	1
60143	Эфиопия Ethiopia	2014	Носительство Carriage	0,25	0,004	12	662	22-11	15-56	F5-1	1
41897	Эфиопия Ethiopia	2014	Носительство Carriage	0,25	0,004	12	662	22-11	15-56	F5-1	1
60134	Эфиопия Ethiopia	2014	Носительство Carriage	0,25	0,002	12	662	22-11	15-25	F5-1	1
60308	Эфиопия Ethiopia	2014	Носительство Carriage	0,125	0,002	12	662	22-11	15-56	F5-1	1
42668	Эфиопия Ethiopia	2014	Носительство Carriage	0,25	0,002	12	662	22-11	15-56	F5-1	1
D											
50082	Англия England	2015	Носительство Carriage	-	-	12	662	22-11	15-25	F5-1	1
49960	Англия England	2015	Носительство Carriage	-	-	12	662	22-11	15-25	F5-1	1
52715	Англия England	2015	Носительство Carriage	-	-	12	662	22-11	15-25	F5-1	1
52614	Англия England	2015	Носительство Carriage	-	-	12	662	22-11	15-25	F5-1	1
76597	Россия Russia	2020	Носительство Carriage	0,047	0,002	12	662	22-11	15-25	-	1
76599	Россия Russia	2020	Носительство Carriage	0,047	0,047	152	662	22-11	15-34	F5-1	1
E											
52572	Уэльс Wales	2015	Носительство Carriage	-	-	152	662	22-11	15-25	F5-1	1
41727	Франция France	2016	Носительство Carriage	-	0,125	152	662	22-11	15-25	F5-1	1
47101	Италия	2016	Носительство Carriage	-	-	152	662	22-11	15-25	F5-1	1
47115	Италия Italy	2016	Носительство Carriage	-	-	152	662	22-11	15-25	F5-1	1

PubMLST id и кластеры PubMLST id and clusters	Страна Country	Год Year	Диагноз Diagnosis	МПК пеницилина, мкг/мл Minimum inhibitory concentration of benzylpenicillin mcg/ml	МПК ципрофлоксацина, мкг/мл Minimum inhibitory concentration of ciprofloxacin mcg/ml	gyrA	penA	PorA_VR1	PorA_VR2	FetA_VR	Кол-во Amount
94493	Швеция Sweden	-	-	-	-	152	662	22-11	15-25	F5-1	1
84968	Норвегия Norway	2018	Носительство Carriage	-	-	12	662	22-11	15-25	F5-1	1
85033	Норвегия Norway	2018	Носительство Carriage	-	-	12	662	22-11	15-25	F5-1	1
92641	Норвегия Norway	2019	Носительство Carriage	-	-	12	662	22-11	15-75	F5-1	1
Синглетон											
41526	Англия England	2015	ГФМИ Invasive meningococcal infection	0,19	0,004	12	662	22-11	15-25	F5-1	1
кластер не обо- значен											
89152	Китай China	2007	Носительство Carriage	-	-	12	4	-	2-2	F5-8	1
89154	Китай China	2005	Носительство Carriage	-	-	71	4	5-1	2-2	F5-8	1
83231	Буркина- Фасо Burkina Faso	2016	Носительство Carriage	-	-	12	710	22-11	15-25	F5-1	83
94657	Буркина- Фасо Burkina Faso	2017	Носительство Carriage	-	-	12	710	22-11	15-25	F1-31	1
83461	Буркина- Фасо Burkina Faso	2017	Носительство Carriage	-	-	12	710	22-11	42-11	F5-1	1

и соответствующий изолят (кластер А) оказался устойчивым к ципрофлоксацину (аллель *gyrA*-313). Два случая 2016 г. были выявлены у беженцев из Афганистана, которые были братом и сестрой с подтвержденным дефицитом терминального компонента системы комплемента. Оба изолята (кластер В) проявили устойчивость к ципрофлоксацину (аллель *gyrA*-187). Необходимо отметить, что шесть российских носительских изолятов, выделенных от трудовых мигрантов, прибывших в Москву из Таджикистана и Узбекистана, также отнесены к кластеру В. Штаммы проявили резистентность к ципрофлоксацину и обладали аллелем *gyrA*-187. Также к кластеру В был отнесен изолят из Швеции

2016 г., который стал причиной ГФМИ у беременной женщины и был устойчивым к ципрофлоксацину (аллель *gyrA*-187).

Клинико-эпидемиологические данные о случаях ГФМИ, возникших на территории Италии в 2017 г. и 2018 г. (кластер А), были неизвестны. Оба изолята были чувствительны к ципрофлоксацину (аллель *gyrA*-2).

Остальные *NmNG* cc175 (кластеры С, D и E) были полностью представлены носительскими изолятами 2014–2020 гг. из Англии, Эфиопии, Италии, Норвегии, Франции, Уэльса, Швеции и России. Два российских штамма были наиболее близки к кластеру D, куда отнесены 4 английских штамма

Original Articles

2015 г. с аллелем *gyrA-12*, ассоциированным с чувствительностью к ципрофлоксацину. Один из российских штаммов также имел аллель *gyrA-12*, а другой обладал аллелем *gyrA-152* и был резистентен к ципрофлоксацину.

Аллели, связанные с устойчивостью к ципрофлоксацину, наблюдаемые среди изолятов *NmNG ST-175* (аллели *gyrA-313*, *gyrA-187* и *gyrA-152*), на основании филогенетического анализа аллелей *gyrA* L. Willerton с соавт., относились к генетическим ветвям *Nm* и *Neisseria cinerea*. Было показано, что аллели *gyrA-313* и *gyrA-187* ветви *Neisseria cinerea*, присутствовали у *NmNG ST-175*, вызвавших ГФМИ и конъюнктивит. Однако 6 российских штаммов, также имеющих аллель *gyrA-187*, являются изолятами от носителей. Аллель *gyrA-152* присутствовал только среди носительских изолятов *NmNG ST-175*, в том числе у одного российского штамма, и относился к генетической ветви *Nm*.

Три случая ГФМИ были связаны с поездкой в Мекку с целью паломничества. Ежегодное паломничество в Мекку ранее ассоциировалось со вспышками менингококковой инфекции [23–25]. С тех пор как с 2002 г. вакцинация тетравалентной (A, C, W и Y) полисахаридной вакциной против менингококковой инфекции, вызванной *Nm* этих серогрупп, стала обязательной, сообщений о вспышках ГФМИ, связанных с паломничеством, не поступало [26]. Однако данная мера не сможет предотвратить носительство и заболевание, ассоциированные со штаммом *NmNG ST-175*. Профилактика ципрофлоксацином является обязательной для паломников, направляющихся в Саудовскую Аравию из стран Африки с высоким риском развития менингита к югу от Сахары. Но эта мера будет неэффективна против устойчивого к ципрофлоксацину штамма *NmNG ST-175*, и, возможно, именно этот факт сыграл определенную роль в его распространении [27,28]: по оценкам, за последнее десятилетие путешественникам было введено примерно 1,5 млн доз препарата [29].

Три случая ГФМИ в Германии были обнаружены у беженцев из Нигерии и Афганистана. Беженцы могут путешествовать на большие расстояния и сталкиваться со скоплениями людей, что может способствовать распространению менингококкового носительства [30–32].

Российские носительские штаммы, изученные в настоящем исследовании, были выделены от трудовых мигрантов из Таджикистана и Узбекистана [20], в образе жизни которых реализуются частые переезды и скученность проживания. Кроме того, было показано, что в условиях образа жизни трудовых мигрантов также увеличивается риск возникновения ГФМИ. Так, в 2019 г. на территории г. Новосибирска произошел эпидемический подъем заболеваемости менингококковой инфекции, когда за 4 месяца заболели 62 человека, большинство из них – трудовые мигранты из Таджикистана [33]. Было показано, что

в ближайшем окружении заболевших реализовались факторы риска менингококковой инфекции: переуплотнение в жилищных условиях; окружение (родственники/соседи в одной квартире) с ОРВИ и назофарингитом; интенсификация общения во время религиозного праздника.

Хотя *NmNG* редко вызывают ГФМИ у здоровых людей, они могут вызывать инвазивные заболевания у людей с ослабленным (приобретенным или наследственным) иммунитетом [34]. Среди девяти заболевших ГФМИ, вызванных *NmNG ST-175*, по крайней мере пять имели иммунодефицит. Людям с ослабленным иммунитетом рекомендуется вводить вакцины против менингококковой инфекции, конъюгированные полисахаридные против менингококковой инфекции, вызываемой *Nm* серогрупп A, C, W, Y, и белковые вакцины против менингококковой инфекции, ассоциированной с *Nm* серогруппы B. L. Willerton с соавт. показали, что потенциально белковая вакцина может защитить от штамма *NmNG ST-175* [19].

Помимо вакцинации, в некоторых странах, например, Великобритании и Франции, для лиц с дефицитом терминальных компонентов системы комплемента рекомендована химиопрофилактика антибиотиками [34]. Антибиотиком выбора обычно является пенициллин, но сообщалось о возникновении в этой группе лиц с ГФМИ, вызванной нечувствительными к пенициллину штаммами [35,36]. В то время как устойчивость к пенициллину среди *Nm* встречается относительно редко, во всем мире все чаще появляются изоляты, демонстрирующие пониженную чувствительность к нему [37–39]. Это связано с заменами аминокислот в пенициллин-связывающем белке 2, кодируемом геном *penA* [38], что наблюдалось для всех изолятов *NmNG ST-175* (аллели *penA-662* и *penA-909*), и штаммы при этом были умеренно устойчивы к пенициллину (МПК 0,064–0,5 мкг/мл). Обращает на себя внимание факт, что 2 российских штамма с аллелем *penA-662* в нашем исследовании фенотипически оказались чувствительны к пенициллину (МПК 0,047 мкг/мл).

В Российской Федерации химиопрофилактика менингококковой инфекции осуществляется в соответствии с Санитарно-эпидемиологическими правилами (СП 3.1.3542-18) «Профилактика менингококковой инфекции» в очаге среди близко-контактных с заболевшим ГФМИ с использованием одного из трех антибактериальных препаратов: рифампицин, ципрофлоксацин и ампициллин. В нашем исследовании из 8 штаммов *NmNG ST-175* 7 оказались резистентными к ципрофлоксацину, что при определенных обстоятельствах создаст условия для неэффективности химиопрофилактики.

Заключение

Устойчивый к ципрофлоксацину новый штамм *NmNG ST-175* сс175, который недавно стал причиной нескольких случаев менингококковой

инфекции в Европе, обнаружен в Российской Федерации. Вызывает обеспокоенность факт того, что российские носительские штаммы оказались генетически наиболее близки к европейским NmNG ST-175, вызвавшим ГФМИ. Это говорит об инвазивном потенциале данного штамма.

Штамм NmNG ST-175 особенно опасен для лиц с ослабленным иммунитетом. Клиницисты и эпидемиологи должны сохранять бдительность при обнаружении менингококковой инфекции среди паломников, беженцев, трудовых мигрантов или лиц с иммунодефицитом, чтобы обеспечить надлежащее лечение пациента и профилактику среди контактных лиц.

Существующие схемы вакцинации и химиопрофилактики неэффективны в борьбе с ГФМИ,

вызванной NmNG ST-175. Непрерывный надзор за устойчивостью Nm к антибиотикам необходим для выявления и мониторинга резистентных штаммов, а также для изучения возможности применения альтернативных химиопрофилактических средств. Из всех возможных видов менингококковых вакцин только белковые могли бы обеспечить защиту от NmNG ST-175. Перспективным представляется изучение антигенных характеристик российских штаммов Nm, в том числе NmNG ST-175, для оценки потенциального охвата вакцинацией существующими белковыми вакцинами, возможности их регистрации на территории Российской Федерации, а также разработки отечественных вакцин.

Литература

1. Yazdankhah S.P., Caugant D.A. *Neisseria meningitidis: an overview of the carriage state*. J. Med. Microbiol. 2004. Vol. 53, № 9. P. 821–832.
2. Caugant D.A. *Genetics and evolution of Neisseria meningitidis: Importance for the epidemiology of meningococcal disease*. Infect. Genet. Evol. 2008. Vol. 8, № 5. P. 558–565.
3. Rosenstein N.E., Perkins B.A., Stephens D.S., et al. *Meningococcal Disease*. N. Engl. J. Med. 2001. Vol. 344, № 18. P. 1378–1388.
4. Dryden A.W.S. *Primary meningococcal conjunctivitis: an unusual case of transmission by saliva*. Digit. J. Ophthalmol. 2016. Vol. 22, № 1. P. 25–27.
5. Parikh S.R., Campbell H., Mandal S., et al. *Primary meningococcal conjunctivitis: Summary of evidence for the clinical and public health management of cases and close contacts*. J. Infect. 2019. Vol. 79, № 6. P. 490–494.
6. Rouphael N.G., Stephens D.S. *Neisseria meningitidis: Biology, Microbiology, and Epidemiology*. Methods in Molecular Biology. 2012. P. 1–20.
7. McNamara L.A., Potts C.C., Blain A., et al. *Invasive Meningococcal Disease due to Nongroupable Neisseria meningitidis – Active Bacterial Core Surveillance Sites, 2011–2016*. Open Forum Infect. Dis. 2019. Vol. 6, № 5.
8. Grumach A.S., Kirschfink M. *Are complement deficiencies really rare? Overview on prevalence, clinical importance and modern diagnostic approach*. Mol. Immunol. 2014. Vol. 61, № 2. P. 110–117.
9. Zalmanovici Trestioreanu A., Fraser A., Gafter-Gvili A., et al. *Antibiotics for preventing meningococcal infections*. Cochrane Database Syst. Rev. 2013.
10. Wu H.M., Harcourt B.H., Hatcher C.P., et al. *Emergence of Ciprofloxacin-Resistant Neisseria meningitidis in North America*. N. Engl. J. Med. 2009. Vol. 360, № 9. P. 886–892.
11. Lapadula G., Viganò F., Fortuna P., et al. *Imported Ciprofloxacin-Resistant Neisseria meningitidis*. Emerg. Infect. Dis. 2009. Vol. 15, № 11. P. 1852–1854.
12. Tzanakaki G., Blackwell C.C., Kremastinou J., et al. *Antibiotic sensitivities of Neisseria meningitidis isolates from patients and carriers in Greece*. Epidemiol. Infect. 1992. Vol. 108, № 3. P. 449–455.
13. Skoczynska A., Alonso J.-M., Taha M.-K. *Ciprofloxacin Resistance in Neisseria meningitidis, France*. Emerg. Infect. Dis. 2008. Vol. 14, № 8. P. 1322–1323.
14. Singhal S., Purnapatre K.P., Kalia V., et al. *Ciprofloxacin-Resistant Neisseria meningitidis, Delhi, India*. Emerg. Infect. Dis. 2007. Vol. 13, № 10. P. 1614–1616.
15. Zhu B., Fan Y., Xu Z., et al. *Genetic diversity and clonal characteristics of ciprofloxacin-resistant meningococcal strains in China*. J. Med. Microbiol. 2014. Vol. 63, № 11. P. 1411–1418.
16. Chen M., Guo Q., Wang Y., et al. *Shifts in the Antibiotic Susceptibility, Serogroups, and Clonal Complexes of Neisseria meningitidis in Shanghai, China: A Time Trend Analysis of the Pre-Quinolone and Quinolone Eras*. PLOS Med. 2015. Vol. 12, № 6. P. e1001838.
17. Hong E., Thulin Hedberg S., Abad R., et al. *Target Gene Sequencing To Define the Susceptibility of Neisseria meningitidis to Ciprofloxacin*. Antimicrob. Agents Chemother. 2013. Vol. 57, № 4. P. 1961–1964.
18. Public Health England. *Ciprofloxacin resistant cases of non-groupable meningococcal infection connected to recent travel to Mecca*. J Chem Inf Model [Internet]. 2019.
19. Willerton L., Lucidarme J., Campbell H., et al. *Geographically widespread invasive meningococcal disease caused by a ciprofloxacin resistant non-groupable strain of the ST-175 clonal complex*. J. Infect. 2020. Vol. 81, № 4. P. 575–584.
20. Королева М. А., Грицай М. И., Миронов К. О. и др. *Уровень менингококкового носительства и генотипирование штаммов N. meningitidis в группе трудовых мигрантов. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика 2020;19:25–33. https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-5-25-33.*
21. Jolley K.A., Bray J.E., Maiden M.C.J. *Open-access bacterial population genomics: BIGSdb software, the PubMLST.org website and their applications/ Wellcome Open Res.* 2018. Vol. 3. P. 124.
22. Huson D.H., Bryant D. *Application of Phylogenetic Networks in Evolutionary Studies*. Mol. Biol. Evol. 2006. Vol. 23, № 2. P. 254–267.
23. Aguilera J.-F., Perrocheau A., Meffre C., et al. *Outbreak of Serogroup W135 Meningococcal Disease after the Hajj Pilgrimage, Europe, 2000*. Emerg. Infect. Dis. 2002. Vol. 8, № 8. P. 761–767.
24. Moore P. *Intercontinental spread of an epidemic group a Neisseria meningitidis strain*. Lancet. 1989. Vol. 334, № 8657. P. 260–263.
25. Al-Gahtani Y.M., El Bushra H.E., Al-Qarawi S.M., et al. *Epidemiological investigation of an outbreak of meningococcal meningitis in Makkah (Mecca), Saudi Arabia, 1992*. Epidemiol. Infect. 1995. Vol. 115, № 3. P. 399–409.
26. Yezli S., Bin Saeed A.A., Assiri A.M., et al. *Prevention of meningococcal disease during the Hajj and Umrah mass gatherings: past and current measures and future prospects*. Int. J. Infect. Dis. 2016. Vol. 47. P. 71–78.
27. World Health Organization (WHO) *Health conditions for travellers to Saudi Arabia for the pilgrimage to Mecca (Hajj)*. Int Travel Heal. [Internet]. 2017.
28. Shibl A., Tufenkeji H., Khalil M., et al. *Consensus recommendation for meningococcal disease prevention for Hajj and Umrah pilgrimage/travel medicine*. East. Mediterr. Heal. J. 2013. Vol. 19, № 04. P. 389–392.
29. Zumla A., Memish Z.A. *Risk of antibiotic resistant meningococcal infections in Hajj pilgrims*. The BMJ. 2019. Vol. 366. P. 15260.
30. Yezli S. *The threat of meningococcal disease during the Hajj and Umrah mass gatherings: A comprehensive review*. Travel Med. Infect. Dis. 2018. Vol. 24. P. 51–58.
31. Tully J., Viner R.M., Coen P.G., et al. *Risk and protective factors for meningococcal disease in adolescents: matched cohort study*. BMJ. 2006. Vol. 332, № 7539. P. 445–450.
32. Brundage J.F., Ryan M.A.K., Feighner B.H., et al. *Meningococcal Disease among United States Military Service Members in Relation to Routine Uses of Vaccines with Different Serogroup-Specific Components, 1964–1998*. Clin. Infect. Dis. 2002. Vol. 35, № 11. P. 1376–1381.
33. Королева М. А., Грицай М. И., Миронов К. О. и др. *Эпидемиологические проявления вспышки менингококковой инфекции, обусловленной Neisseria meningitidis серогруппы А, в Новосибирске в 2019 году материалы конференции. «Современная иммунопрофилактика вызовы, возможности, перспективы» 19–20 октября 2020 года.* 2020. P. 14.
34. Nolfi-Donagan D., Konar M., Vianzon V., et al. *Fatal Nongroupable Neisseria meningitidis Disease in Vaccinated Patient Receiving Eculizumab*. Emerg. Infect. Dis. 2018. Vol. 24, № 8. P. 1561–1564.
35. McNamara L.A., Topaz N., Wang X., et al. *High Risk for Invasive Meningococcal Disease Among Patients Receiving Eculizumab (Soliris) Despite Receipt of Meningococcal Vaccine*. MMWR. Morb. Mortal. Wkly. Rep. 2017. Vol. 66, № 27. P. 734–737.
36. Parikh S.R., Lucidarme J., Bingham C., et al. *Meningococcal B Vaccine Failure With a Penicillin-Resistant Strain in a Young Adult on Long-Term Eculizumab*. Pediatrics. 2017. Vol. 140, № 3. P. e20162452.
37. Vacca P., Fazio C., Neri A., et al. *Neisseria meningitidis Antimicrobial Resistance in Italy, 2006 to 2016*. Antimicrob. Agents Chemother. 2018. Vol. 62, № 9.
38. Taha M.-K., Vázquez J.A., Hong E., et al. *Target Gene Sequencing To Characterize the Penicillin G Susceptibility of Neisseria meningitidis*. Antimicrob. Agents Chemother. 2007. Vol. 51, № 8. P. 2784–2792.
39. Karch A., Vogel U., Claus H. *Role of penA polymorphisms for penicillin susceptibility in Neisseria lactamica and Neisseria meningitidis*. Int. J. Med. Microbiol. 2015. Vol. 305, № 7. P. 729–735.

References

1. Yazdankhah S.P., Caugant D.A. *Neisseria meningitidis: an overview of the carriage state*. J. Med. Microbiol. 2004. Vol. 53, № 9. P. 821–832.
2. Caugant D.A. *Genetics and evolution of Neisseria meningitidis: Importance for the epidemiology of meningococcal disease*. Infect. Genet. Evol. 2008. Vol. 8, № 5. P. 558–565.
3. Rosenstein N.E., Perkins B.A., Stephens D.S., et al. *Meningococcal Disease*. N. Engl. J. Med. 2001. Vol. 344, № 18. P. 1378–1388.

Original Articles

4. Dryden A.W.S. Primary meningococcal conjunctivitis: an unusual case of transmission by saliva *Digit. J. Ophthalmol.* 2016. Vol. 22, № 1. P. 25–27.
5. Parikh S.R., Campbell H., Mandal S., et al. Primary meningococcal conjunctivitis: Summary of evidence for the clinical and public health management of cases and close contacts *J. Infect.* 2019. Vol. 79, № 6. P. 490–494.
6. Roupael N.G., Stephens D.S. *Neisseria meningitidis: Biology, Microbiology, and Epidemiology Methods in Molecular Biology.* 2012. P. 1–20.
7. McNamara L.A., Potts C.C., Blain A., et al. Invasive Meningococcal Disease due to Nongroupable *Neisseria meningitidis* – Active Bacterial Core Surveillance Sites, 2011–2016 *Open Forum Infect. Dis.* 2019. Vol. 6, № 5.
8. Grumach A.S., Kirschfink M. Are complement deficiencies really rare? Overview on prevalence, clinical importance and modern diagnostic approach *Mol. Immunol.* 2014. Vol. 61, № 2. P. 110–117.
9. Zaimanovici Trestioreanu A., Fraser A., Gafter-Gvili A., et al. Antibiotics for preventing meningococcal infections *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013.
10. Wu H.M., Harcourt B.H., Hatcher C.P., et al. Emergence of Ciprofloxacin-Resistant *Neisseria meningitidis* in North America *N. Engl. J. Med.* 2009. Vol. 360, № 9. P. 886–892.
11. Lapadula G., Viganò F., Fortuna P., et al. Imported Ciprofloxacin-Resistant *Neisseria meningitidis*. *Emerg. Infect. Dis.* 2009. Vol. 15, № 11. P. 1852–1854.
12. Tzanakaki G., Blackwell C.C., Kremastinou J., et al. Antibiotic sensitivities of *Neisseria meningitidis* isolates from patients and carriers in Greece *Epidemiol. Infect.* 1992. Vol. 108, № 3. P. 449–455.
13. Skoczynska A., Alonso J.-M., Taha M.-K. Ciprofloxacin Resistance in *Neisseria meningitidis*, France *Emerg. Infect. Dis.* 2008. Vol. 14, № 8. P. 1322–1323.
14. Singhal S., Purnapatre K.P., Kalia V., et al. Ciprofloxacin-Resistant *Neisseria meningitidis*, Delhi, India *Emerg. Infect. Dis.* 2007. Vol. 13, № 10. P. 1614–1616.
15. Zhu B., Fan Y., Xu Z., et al. Genetic diversity and clonal characteristics of ciprofloxacin-resistant meningococcal strains in China *J. Med. Microbiol.* 2014. Vol. 63, № 11. P. 1411–1418.
16. Chen M., Guo Q., Wang Y., et al. Shifts in the Antibiotic Susceptibility, Serogroups, and Clonal Complexes of *Neisseria meningitidis* in Shanghai, China: A Time Trend Analysis of the Pre-Quinolone and Quinolone Eras *PLoS Med.* 2015. Vol. 12, № 6. P. e1001838.
17. Hong E., Thulin Hedberg S., Abad R., et al. Target Gene Sequencing To Define the Susceptibility of *Neisseria meningitidis* to Ciprofloxacin *Antimicrob. Agents Chemother.* 2013. Vol. 57, № 4. P. 1961–1964.
18. Public Health England. Ciprofloxacin resistant cases of non-groupable meningococcal infection connected to recent travel to Mecca. *J Chem Inf Model [Internet]*. 2019.
19. Willerton L., Lucidarme J., Campbell H., et al. Geographically widespread invasive meningococcal disease caused by a ciprofloxacin resistant non-groupable strain of the ST-175 clonal complex. *J. Infect.* 2020. Vol. 81, № 4. P. 575–584.
20. Koroleva MA, Gritsay MI, Mironov KO, et al. The Level of Meningococcal Carriage and Genotyping of *N. meningitidis* Strains in the Group of Labor Migrants. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2020;19:25–33. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-5-25-33> (In Russ).
21. Jolley K.A., Bray J.E., Maiden M.C.J. Open-access bacterial population genomics: BIGSdb software, the PubMLST.org website and their applications/ Wellcome Open Res. 2018. Vol. 3. P. 124.
22. Huson D.H., Bryant D. Application of Phylogenetic Networks in Evolutionary Studies *Mol. Biol. Evol.* 2006. Vol. 23, № 2. P. 254–267.
23. Aguilera J.-F., Perrocheau A., Meffre C., et al. Outbreak of Serogroup W135 Meningococcal Disease after the Hajj Pilgrimage, Europe, 2000 *Emerg. Infect. Dis.* 2002. Vol. 8, № 8. P. 761–767.
24. Moore P. Intercontinental spread of an epidemic group a *Neisseria meningitidis* strain *Lancet.* 1989. Vol. 334, № 8657. P. 260–263.
25. Al-Gahtani Y.M., El Bushra H.E., Al-Qarawi S.M., et al. Epidemiological investigation of an outbreak of meningococcal meningitis in Makkah (Mecca), Saudi Arabia, 1992 *Epidemiol. Infect.* 1995. Vol. 115, № 3. P. 399–409.
26. Yezli S., Bin Saeed A.A., Assiri A.M., et al. Prevention of meningococcal disease during the Hajj and Umrah mass gatherings: past and current measures and future prospects *Int. J. Infect. Dis.* 2016. Vol. 47. P. 71–78.
27. World Health Organization (WHO) Health conditions for travellers to Saudi Arabia for the pilgrimage to Mecca (Hajj) *Int Travel Heal. [Internet]*. 2017.
28. Shibl A., Tufenkeji H., Khalil M., et al. Consensus recommendation for meningococcal disease prevention for Hajj and Umra pilgrimage/travel medicine *East. Mediterr. Heal. J.* 2013. Vol. 19, № 04. P. 389–392.
29. Zumla A., Memish Z.A. Risk of antibiotic resistant meningococcal infections in Hajj pilgrims *The BMJ.* 2019. Vol. 366. P. 15260.
30. Yezli S. The threat of meningococcal disease during the Hajj and Umrah mass gatherings: A comprehensive review. *Travel Med. Infect. Dis.* 2018. Vol. 24. P. 51–58.
31. Tully J., Viner R.M., Coen P.G., et al. Risk and protective factors for meningococcal disease in adolescents: matched cohort study *BMJ.* 2006. Vol. 332, № 7539. P. 445–450.
32. Brundage J.F., Ryan M.A.K., Feighner B.H., et al. Meningococcal Disease among United States Military Service Members in Relation to Routine Uses of Vaccines with Different Serogroup-Specific Components, 1964–1998 *Clin. Infect. Dis.* 2002. Vol. 35, № 11. P. 1376–1381.
33. Koroleva M.A., Gritsay M.I., Mironov K.O., et al. Epidemiological manifestations of an outbreak of meningococcal infection caused by serogroup A *Neisseria meningitidis* in Novosibirsk in 2019. Materials of the Conference " Modern Immunoprophylaxis Challenges, Opportunities, Prospects. October 19-20, 2020: 14 (In Russ).
34. Nolfi-Donagan D., Konar M., Vianzon V., et al. Fatal Nongroupable *Neisseria meningitidis* Disease in Vaccinated Patient Receiving Eculizumab. *Emerg Infect Dis* 2018;24:1561–4. <https://doi.org/10.3201/eid2408.180228>.
35. McNamara LA, Topaz N, Wang X, et al. High Risk for Invasive Meningococcal Disease Among Patients Receiving Eculizumab (Soliris) Despite Receipt of Meningococcal Vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2017;66:734–7. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6627e1>.
36. Parikh SR, Lucidarme J, Bingham C, et al. Meningococcal B Vaccine Failure With a Penicillin-Resistant Strain in a Young Adult on Long-Term Eculizumab. *Pediatrics* 2017;140:e20162452. <https://doi.org/10.1542/peds.2016-2452>.
37. Vacca P, Fazio C, Neri A, et al. *Neisseria meningitidis* Antimicrobial Resistance in Italy, 2006 to 2016. *Antimicrob Agents Chemother* 2018;62. <https://doi.org/10.1128/AAC.00207-18>.
38. Taha M-K, Vázquez JA, Hong E, et al. Target Gene Sequencing To Characterize the Penicillin G Susceptibility of *Neisseria meningitidis*. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:2784–92. <https://doi.org/10.1128/AAC.00412-07>.
39. Karch A, Vogel U, Claus H. Role of penA polymorphisms for penicillin susceptibility in *Neisseria lactamica* and *Neisseria meningitidis*. *Int J Med Microbiol* 2015;305:729–35. <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2015.08.025>.

Об авторах

- **Мария Александровна Королева** – к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии менингококковой инфекции и гнойных бактериальных менингитов ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии», Москва. korolevamariala389@gmail.com, ORCID - 0000-0002-2714-1191.
- **Мария Игоревна Грицай** – аспирант лаборатории эпидемиологии менингококковой инфекции и гнойных бактериальных менингитов ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии», Москва. maria-griz@mail.ru.
- **Ирина Станиславовна Королева** – д. м. н., заведующая лабораторией эпидемиологии менингококковой инфекции и гнойных бактериальных менингитов ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии», Москва. irina-korol@yandex.ru, ORCID - 0000-0003-0578-146X.
- **Константин Олегович Миронов** – д. м. н., руководитель научной группы разработки новых методов выявления генетических полиморфизмов ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии», Москва. mironov@pcr.ru, ORCID: 0000-0001-8207-9215.
- **Юлия Владимировна Михайлова** – к. б. н., заведующий лабораторией молекулярных механизмов антибиотикорезистентности ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии», Москва. mihailova@cmd.su, ORCID: 0000-0002-5646-538X.
- **Андрей Александрович Шеленков** – к. ф. м. н., старший научный сотрудник лаборатории молекулярных механизмов антибиотикорезистентности ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии», Москва. shelenkov@cmd.su, ORCID: 0000-0002-7409-077X.

Поступила: 13.04.2021. Принята к печати: 8.08.2021.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Maria A. Koroleva** – Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Laboratory for Epidemiology of Meningococcal Infection and Purulent Bacterial Meningitis, Central Research Institute of Epidemiology. korolevamariala389@mail.ru, ORCID - 0000-0002-2714-1191.
- **Maria I. Gritsay** – Graduate Student, Laboratory for Epidemiology of Meningococcal Infection and Purulent Bacterial Meningitis, Central Research Institute of Epidemiology. maria-griz@mail.ru.
- **Irina S. Koroleva** – Dr. Sci. (Med.), head of Laboratory for Epidemiology of Meningococcal Infection and Purulent Bacterial Meningitis, Central Research Institute of Epidemiology. korol@yandex.ru, ORCID - 0000-0003-0578-146X.
- **Konstantin O. Mironov** – Dr. Sci. (Med.), Head of scientific group for genetic polymorphism detection of Central Research Institute of Epidemiology. mironov@pcr.ru, ORCID: 0000-0001-8207-9215.
- **Yuliya V. Mikhaylova** – Cand. Sci. (Bio.), head of laboratory of molecular mechanisms of antibiotic resistance, Central Research Institute of Epidemiology. mihailova@cmd.su, ORCID: 0000-0002-5646-538X.
- **Andrey A. Shelenkov** – Cand. Sci. (FM.), senior researcher of Laboratory of molecular mechanisms of antibiotic resistance Central Research Institute of Epidemiology. shelenkov@cmd.su, ORCID: 0000-0002-7409-077X.

Received: 13.04.2021. Accepted: 8.08.2021.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-4-57-67>

Эпидемиологический анализ эффективности постэкспозиционной профилактики бешенства в Российской Федерации (2001–2018 гг.)

Д. Н. Нашатырева*^{1,3}, А. Д. Ботвинкин², Е. М. Полещук¹,
Г. Н. Сидоров^{1,4}, Н. В. Рудаков^{1,3}

¹ФБУН «Омский НИИ природно-очаговых инфекций» Роспотребнадзора, г. Омск

²ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Иркутск

³ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Омск

⁴ФГБОУ ВО «Омский государственный педагогический университет» Минпросвещения России, г. Омск

Резюме

Актуальность. Постэкспозиционная профилактика (ПЭП) является наиболее эффективным методом снижения заболеваемости и смертности людей от бешенства. После 2000 г. в России культуральная очищенная и концентрированная антирабическая вакцина (КОКАВ) и лошадиный иммуноглобулин отечественного производства (АИГ) используются в качестве основных препаратов для ПЭП. **Цель.** Оценить эпидемиологическую эффективность постэкспозиционной профилактики бешенства и возможные причины её неудач в Российской Федерации в 2001–2018 гг. **Материалы и методы.** Проведено сплошное ретроспективное эпидемиологическое исследование 167 случаев бешенства у людей и статистики ПЭП в Российской Федерации. Для проверки гипотез о связи неудач ПЭП с факторами риска (пол, возраст, место проживания заболевших, характер полученных травм, источник инфекции) сформированы две основные группы сравнения: «привитые» ($n = 28$) и «непривитые» ($n = 139$). Кроме того, сравнивали группы получавших ПЭП правильно и привитых с нарушениями инструкции. Частоту неудач оценивали по отношению к общему числу привитых и числу привитых после контактов с бешеными животными. **Результаты и обсуждение.** За анализируемый период инцидентность бешенства снизилась с 0,015 до 0,0013 на 100 тыс. населения. Из числа заболевших 83,2% не получали ПЭП (не обратились, прививки не назначены, отказались). В группе «привитые» в 53,6% ($n = 15$) нарушены схемы назначения и проведения прививок, в том числе в 35,7% ($n = 10$) случаев не был введен АИГ. Остальные 46,4% ($n = 13$) получали прививки в соответствии с инструкцией. До окончания курса прививок (90 дней) заболели 85,7% ($n = 24$), остальные заболели в инкубационный период более трех месяцев. Только один человек получил АИГ и все 6 прививок. Группа «привитые» отличалась от группы «непривитые» большей частотой повреждений категории III ($\chi^2 = 9,99$, $p = 0,019$) и повреждений, нанесенных дикими животными, в основном волками ($\chi^2 = 22,24$, $p < 0,001$). **Выводы.** Среди людей, заболевших бешенством в 2001–2018 гг., 16,8% получали ПЭП. Пропорция числа заболевших и общего числа получивших ПЭП составила 1: 240 000. Частота неудач ПЭП после контактов с бешеными животными составила 0,03% (без учета характера контакта и вида животных). Более 70% всех случаев неудач связано с укусами волков и лисиц, более 85% – с травмами категории III.

Ключевые слова: бешенство, постэкспозиционная профилактика, вакцина, эффективность
Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Нашатырева Д. Н., Ботвинкин А. Д., Полещук Е. М. и др. Эпидемиологический анализ эффективности постэкспозиционной профилактики бешенства в Российской Федерации (2001–2018 гг.). Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2021;20(4): 57–67. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-4-57-67>.

* Для переписки: Нашатырева Дарья Николаевна, младший научный сотрудник лаборатории экологии и эпидемиологии бешенства Омского НИИ Природно-очаговых исследований, г. Омск, ассистент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии Омского Государственного медицинского университета, г. Омск, 644080, проспект Мира, д. 7, +7 (3812) 65-16-33, mail@oniipi.org. © Нашатырева Д. Н. и др.

Epidemiological Analysis of the Effectiveness of Rabies Post-Exposure Prophylaxis in the Russian Federation (2001–2018)DN Nashatyreva**^{1,3}, AD Botvinkin², EM Poleshchuk¹, GN Sidorov^{1,4}, NV Rudakov^{1,3}¹Omsk Research Institute of Natural Focal Infections, Russia, Omsk²Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia³Omsk State Medical University, Omsk, Russia⁴Omsk State Pedagogical University, Omsk, Russia**Abstract**

Relevance. Post-exposure prophylaxis (PEP) is the most effective method for reducing the morbidity and mortality of human rabies. Since 2000, in Russia, domestically produced cultural purified and concentrated rabies vaccine (COCAV) and equine immunoglobulin (AIG) are used as the main drugs for PEP. **Aims.** To assess the epidemiological effectiveness of post-exposure rabies prophylaxis and possible causes of failure in the Russian Federation in 2001–2018. **Materials & methods.** A comprehensive retrospective epidemiological study of 167 cases of rabies in humans and PEP statistics in the Russian Federation was carried out. To test the hypotheses about the relationship between PEP failures and risk factors, namely (gender, age, place of residence of the sick, nature of the injuries received, source of infection), two main comparison groups were formed: «vaccinated» (n = 28) and «not vaccinated» (n = 139). In addition, we compared the groups who received PEP correctly and those vaccinated with violations of instructions. The failure rate was assessed in relation to the total number of vaccinated and the number of vaccinated after contact with rabid animals. **Results.** During the analyzed period, the incidence of human rabies decreased from 0.015 to 0.0013 per 100 thousand population. Of the patients, 83.2% did not receive PEP (did not apply, vaccinations were not prescribed, refused). In the group «vaccinated» in 53.6% (n = 15), the schemes of PEP prescribing and administering were violated, including in 35.7% (n = 10) of cases AIG was not administered. The rest 46.4% (n = 13), received vaccinations in accordance with the instructions. Before the end of the vaccination course, 85.7% (n = 24) fell ill; the rest fell ill with an incubation period of more than three months. Only one person received AIG and all 6 vaccine injections. The group «vaccinated» differed from the group «not vaccinated» by a higher frequency of category III injuries ($\chi^2 = 9.99$, $p = 0.019$) and injuries caused by wild animals, especially wolves ($\chi^2 = 22.24$, $p < 0.001$). **Conclusions.** Among people who developed rabies in 2001–2018, 16.8% received PEP. The proportion of the number of cases and the total number of those who received PEP was 1: 240.0 thousand. The failure rate of PEP after contact with rabid animals was 0.03% (excluding the nature of the contact and the animal species). More than 70% of all failures are associated with wolf and fox bites, more than 85% with category III injuries.

Key words: rabies, Russia, post-exposure prophylaxis, vaccine, efficacy

No conflict of interest to declare.

For citation: Nashatyreva DN, Botvinkin AD, Poleshchuk EM et al. Epidemiological analysis of the effectiveness of rabies post-exposure prophylaxis in the Russian Federation (2001–2018). *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2021;20(4): 57–67 (In Russ.). [https://doi: 10.31631/2073-3046-2021-20-4-57-67](https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-4-57-67).

Введение

Бешенство – одна из немногих инфекционных болезней, которая практически всегда заканчивается смертью больного в пределах 10–15 дней после появления первых симптомов. Постэкспозиционная профилактика (ПЭП) на сегодняшний день является наиболее эффективным методом снижения заболеваемости и, как следствие, смертности людей от бешенства. Высокая заболеваемость сохраняется лишь в тех странах, которые не могут обеспечить всех нуждающихся своевременной и качественной иммунопрофилактикой [1–3]. Современные антирабические иммунобиологические препараты при правильном применении в подавляющем большинстве случаев обеспечивают предупреждение фатального заболевания после контакта с бешеными животными [1–5]. Однако в прошлом регистрировались отдельные случаи заболевания людей во время или после окончания курса прививок [6–14]. Как правило, это связано с дефектами в назначении и проведении прививок. Значительно

реже встречаются случаи неэффективности ПЭП. М. А. Селимов, чрезвычайно высоко оценивая эффективность иммунопрофилактики бешенства, тем не менее, отмечал: «...является аксиомой, что «лечебные» возможности антирабических вакцин ограничены...» [15]. Заболеваемость людей бешенством в Российской Федерации в начале текущего столетия колебалась от 0,001 до 0,015 (в среднем 0,007) на 100 тыс. населения; ежегодно регистрировалось от 2 до 22 случаев смерти. В том числе имели место случаи заболевания людей несмотря на проведение иммунопрофилактики [12,16–18].

В разных странах для профилактики бешенства используются разные биопрепараты и схемы их применения. Оптимальной тактикой, рекомендованной ВОЗ, считается комбинированное применение иммуноглобулинов и культуральных концентрированных вакцин в сочетании с местной обработкой ран [2,3]. В Российской Федерации с 1977 г. началось массовое производство культуральной вакцины (КАВ), позднее в практику здравоохранения внедрена культуральная очищенная

** For correspondence: Nashatyreva Darya N., Junior Researcher, Laboratory of Ecology and Epidemiology of Rabies, Department of POVI, Omsk Research Institute of Natural Focal Infections; Assistant at the Department of Microbiology, Virology and Immunology Omsk State Medical University, 7, Prospect Mira, Omsk, 644080, Russia. +7 (3812) 65-16-33, mail@oniipi.org. ©Nashatyreva DN, et al.

и концентрированная антирабическая вакцина на основе штамма Внуково-32 (КОКАВ) [7,15,19]. Эта вакцина используется с 1993 г. по настоящее время, в том числе для проведения комбинированных прививок в сочетании с антирабическим иммуноглобулином (АИГ). Серийное производство отечественного АИГ из сыворотки крови лошади началось в 2004 г. [20]. Лицензировано несколько антирабических препаратов импортного производства, но они применяются реже [4,5,20]. В настоящее время прививки назначаются в соответствии с Инструкцией, утвержденной в 2009 г. (Приказ от 26.03.09 № 01-11/34-09). Схема назначения КОКАВ (0-3-7-14-30-90 дни) не изменялась с начала применения этой вакцины в медицинской практике.

Проблема неудач при вакцинации людей, укушенных бешеными животными, привлекала внимание со времени первых экспериментов Луи Пастера. Имеется ряд публикаций по отечественным антирабическим препаратам, выводы по которым неоднозначны [6–9,15]. Данная публикация охватывает 18-летний период (2001–2018 гг.) применения КОКАВ.

Цель исследования – оценить эпидемиологическую эффективность постэкспозиционной профилактики бешенства и возможные причины её неудач в период широкого применения КОКАВ и АИГ отечественного производства.

Материал и методы

Проведено сплошное ретроспективное эпидемиологическое исследование случаев бешенства у людей и ПЭП бешенства в Российской Федерации в 2001–2018 гг. Данные в виде выписок из донесений по результатам расследования обстоятельств смерти людей от бешенства получены из Роспотребнадзора. Из 183 зарегистрированных случаев отобрано 167, по которым имелась необходимая для анализа информация. В процессе исследования персональные данные больных не раскрывались. Сведения о числе обратившихся за медицинской помощью после контактов с животными приведены по официальным статистическим данным Роспотребнадзора (форма № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях»). Информация о назначении прививки (ПЭП) из-за отсутствия непрерывного ряда официальных статистических данных была доступна только за 2013 г. [17]. Проанализированы динамика случаев заболевания людей по годам, распределение их по полу и возрастным группам, характеру контактов с животными и особенностям проведения прививок. Для проверки гипотез о связи случаев неудач ПЭП с предполагаемыми причинными факторами сформированы две группы сравнения: «привитые» (заболевшие в процессе или после окончания прививок, $n = 28$) и «непривитые» (не обратились за медицинской помощью, отказались от прививок, прививки не назначены,

$n = 139$). В качестве факторов выделили пол, возраст, место проживания заболевших (город, село), характер полученных травм, а также источник инфекции. Кроме того, сравнивали группы прививавшихся по полной схеме и привитых с нарушениями схемы прививок (табл. 1). Сравнение проводили с использованием таблиц сопряженности, критерия χ^2 . В отдельных случаях рассчитывали отношение шансов (ОШ), используя алгоритм исследования «случай-контроль» (ИСК). Для относительных показателей рассчитаны доверительные интервалы с уровнем значимости 95% (ДИ). Для сравнения продолжительности инкубационного периода и возраста заболевших рассчитаны медиана с квартилями (Statistica версия 7). Сведения по обработке ран, правильности расчета дозы АИГ и контролю качества антирабических препаратов в данной статье не анализировались.

Результаты и обсуждение

Распределение числа случаев бешенства по годам и заболевших по группам

С начала текущего столетия в РФ наблюдалась выраженная тенденция снижения числа заболевших бешенством людей. Одновременно сокращалось число обращений за медицинской помощью после укусов животными (рис. 1). Установлена прямая сильная корреляционная связь между этими показателями ($r = 0,87$, $p < 0,05$). Интенсивные показатели заболеваемости снизились с 0,015 до 0,0013^{0/0000}, обращаемость – с 308,9 до 262,1^{0/0000}. В 2013 г. 90,3% обратившихся за медицинской помощью получали назначение на антирабические прививки со значительным разбросом этого показателя по регионам страны (от 20 до 100%).

Подавляющее большинство (83,3%) из 167 больных, информация о которых анализировалась, не получали ПЭП по разным причинам, и только 28 заболевших прививались (рис. 2).

Характеристика группы пациентов, получавших ПЭП

Сведения о заболевших по время проведения прививок или после законченного курса приведены в таблице 1. Комбинированную иммунопрофилактику лошадиным АИГ и КОКАВ получали 18 человек, 11 человек прививались только КОКАВ. В одном случае (№ 28) ПЭП была назначена после укуса собакой, у которой при лабораторном исследовании диагноз не подтвердился, и вопрос об источнике, времени заражения и инкубационном периоде остался открытым. В дальнейшем при оценке факторов риска этот случай не учитывали.

В группе привитых 71,4% ($n = 28$) обратились за медицинской помощью и начали прививаться в первые три дня после контакта с подозрительными на бешенство животными; четверо обратились с опозданием – от 4 до 14 дней. У 53,6% заболевших имели место нарушения в процессе иммунопрофилактики: несоблюдение сроков, схемы

Таблица 1. Случаи заболевания людей бешенством во время или после окончания курса антирабических прививок**Table 1. Cases of human rabies during or after the end of the course of anti-rabies vaccinations**

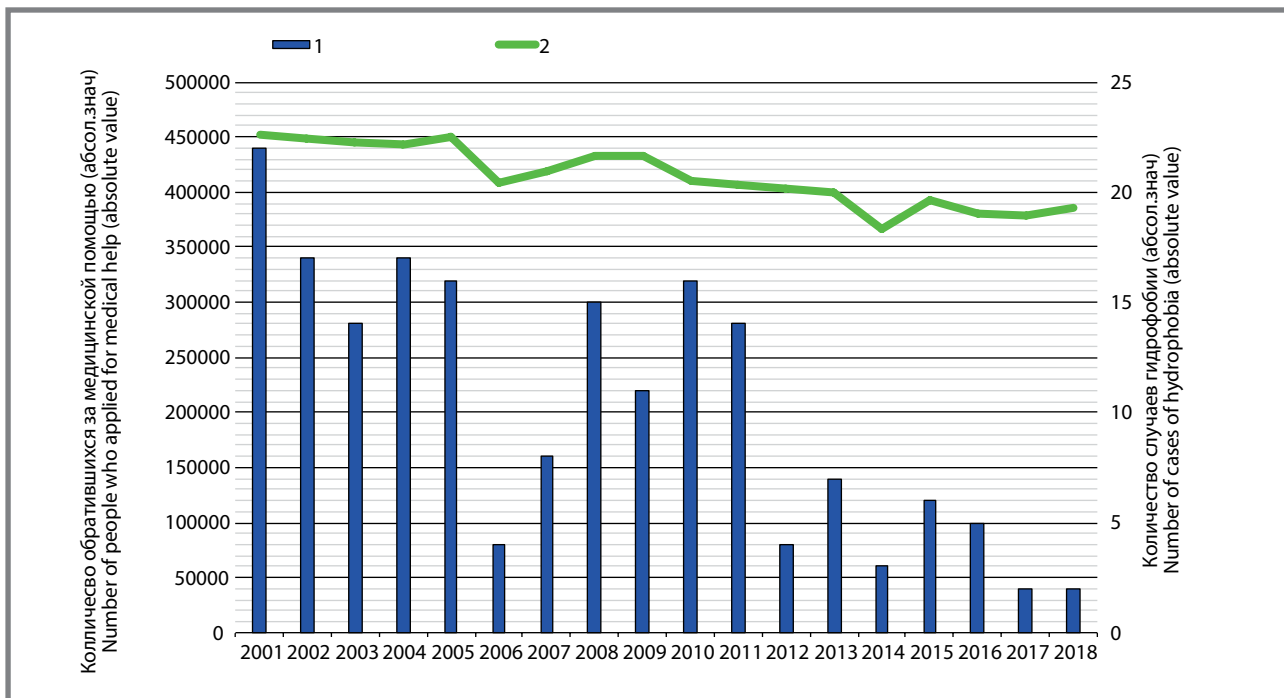
№ п/п	Пол, возраст Sex, age	Источник инфекции Source of infection	Категория и описание травмы Injury category and description	Начало прививок (день) Start of treatment (day)	Препарат, число полученных инъекций вакцины (n) Drug, number of vaccine injections received (n)	Инкубационный период (дни) Incubation period (days)
Группа 1. Прививки назначены и проведены с нарушениями Group 1. Vaccinations prescribed and carried out with violations						
1	ж, 14 m	собака dog	II (бедро) (hip)	0	КОКАВ, n=3 COCAV	119
2	м, 44 m	лисица red fox	II (плечо) (shoulder)	н.д. no data	КОКАВ, n= н.д. no data	49
3	м, 54 m	лисица red fox	II (голень) (shin)	0	КОКАВ, n= н.д. no data	24
4	м, 72 m	барсук badger	III (пальцы, кисть, предплечье) (fingers, hand)	0	КОКАВ, n=3 COCAV	68
5	м, 31 m	собака dog	III (лицо, губы)	2	КОКАВ, n=3 COCAV	17
6	м, н.д. no data	енотовидная собака racoon dog	III (пальцы, кисть) (fingers, hand)	2	КОКАВ, n= н.д. no data COCAV	н.д. no data
7	ж, 48 f	волк wolf	III (пальцы, кисть) (fingers, hand)	н.д. no data	КОКАВ, n= н.д. no data COCAV	22
8	м, 71 m	собака dog	III (пальцы, кисть) (fingers, hand)	14	КОКАВ, n=4 COCAV	27
9	ж, 57 f	лисица red fox	III (кисть) (hand)	7	КОКАВ, n=3 COCAV	27
10	ж, 73 f	лисица red fox	II (нога) (leg)	0	КОКАВ, n=5 COCAV	32
11	м, 10 m	собака dog	III (палец, кисть, рука) (fingers, hand, arm)	0	АИГ+ КОКАВ, n=3 AIG+COCAV	32
12	м, 57 m	лисица red fox	III (лицо) (face)	0	АИГ+ КОКАВ, n=3 AIG+COCAV	151
13	м, 62 m	кошка cat	III (палец, кисть, голень) (fingers, hand, shin)	4	АИГ+ КОКАВ, n=4 AIG+COCAV	132
14	ж, 33 f	лисица red fox	III (кисть) (hand)	4	АИГ+ КОКАВ, n=4	20
15	ж, 49 f	волк wolf	III (лицо, голова, кисть, бедро) (face, head, hand, hip)	0	КОКАВ+АИГ, n=4* AIG+COCAV	27
Группа 2. Прививки назначены и проводились без нарушения Group 2. Vaccinations were prescribed and carried out without violating						
16	ж, 54 f	волк** wolf	III (шея, лодыжка) (neck, ankle)	0	АИГ+ КОКАВ, n=4 AIG+COCAV	30
17	ж, 71 f	лисица red fox	III (губа) (lip)	0	АИГ+ КОКАВ, n=5 AIG+COCAV	34
18	ж, 14 f	волк** red fox	III (голова, плечо, кисть) (head, shoulder, hand)	0	АИГ+ КОКАВ, n=4 AIG+COCAV	23
19	ж, 73 f	волк wolf	III (открытая черепно-мозговая травма) (open traumatic brain injury)	0	АИГ+ КОКАВ, n=4 AIG+COCAV	16
20	ж, 69 f	лисица red fox	III (лицо, кисти) (face, hand)	0	АИГ+ КОКАВ, n=4 AIG+COCAV	25
21	ж, 79 f	лисица red fox	III (лицо, пальцы, кисти) (face, fingers, hands)	0	АИГ+ КОКАВ, n=5 AIG+COCAV	40
22	м, 50 f	кошка cat	III (лицо, палец, кисти) (face, fingers, hands)	0	АИГ+ КОКАВ, n=4 AIG+COCAV	16
23	ж, 54 f	волк wolf	III (лицо, шея, рука) (face, neck, hand)	0	АИГ+ КОКАВ, n=4 AIG+COCAV	19
24	ж, 32 f	лисица red fox	III (лицо, голень) (face, shin)	0	АИГ+ КОКАВ, n=4	30

№ п/п	Пол, возраст Sex, age	Источник инфекции Source of infection	Категория и описание травмы Injury category and description	Начало прививок (день) Start of treatment (day)	Препарат, число полученных инъекций вакцины (n) Drug, number of vaccine injections received (n)	Инкубационный период (дни) Incubation period (days)
25	м, 42 м	волк wolf	III (губы, лицо, кисти, ноги)	0	АИГ+ КОКАВ, n=4 AIG+COCAV	16
26	м, 63 м	лисица red fox	III (лицо) (face)	0	АИГ+ КОКАВ, n=5 AIG+COCAV	43
27	м, 42 м	лисица red fox	III (пальцы, кисть) (fingers, hand)	3	АИГ+ КОКАВ, n=6 AIG+COCAV	270
28	м, 51 м	н.д. no data	н.д. no data	н.д. no data	АИГ+ КОКАВ, n= 5 AIG+COCAV	н.д. no data

Примечания Notes: 0 – прививки начаты в день контакта / vaccinations started on the day of contact; н.д. – нет данных / no data; * – сначала КОКАВ, на следующий день АИГ / first COCAV, next day AIG; ** – эти волки покусали еще по 4-5 человек, которые были привиты и не заболели / these wolves bit another 4-5 people who were vaccinated and did not get sick.

Рисунок 1. Число случаев бешенства у людей (1) и число обращений за медицинской помощью после укусов животными (2)

Figure 1. The number of human rabies cases (1) and the number of medical visits after animal bites (2)



назначения или самовольное прекращение прививок после начала вакцинации. При наличии показаний АИГ не был введен в 35,7%; в одном случае АИГ ввели на следующий день после первой прививки КОКАВ (случай № 15). В группе привитых 21,4% получили 3 инъекции КОКАВ, 42,9% – 4 инъекции, 17,9% – 5 инъекций, только один человек (3,5%) получил все 6 инъекций. По четырем заболевшим данных о числе инъекций вакцины нет (14,3%). Только 12 заболевших (42,9%) получали вакцинопрофилактику в соответствии с инструкцией, из них 11 заболели до окончания курса прививок. Наиболее часто признаки болезни появлялись в период между 4-й и 5-й инъекциями вакцины (42,9%). Один человек успел получить полный курс

прививок до начала заболевания, включая бустер дозу на 90-й день (случай № 27). Он систематически употреблял алкоголь во время прививок и после их окончания. Заболели в процессе проведения прививок 23 человека (82,1%). Трое прививались с нарушениями и заболели более чем через три месяца, получив всего 3 или 4 инъекции вакцины без АИГ.

Продолжительность инкубационного периода в группе лиц, не получавших прививки, оказалась больше, чем в группе привитых: медиана составила 60 дней ($Q_{25} = 34,25$, $Q_{75} = 90$) против 28,5 ($Q_{25} = 22,25$, $Q_{75} = 42,25$) и была более вариабельной (рис. 3). Медиана продолжительности инкубационного периода в группах, привитых

Original Articles

Рисунок 2. Распределение заболевших бешенством в зависимости от ПЭП (А – не обращались за медицинской помощью; В – отказались от прививок; С – прививки не были назначены; D – заболели во время проведения или после окончания прививок)

Figure 2. Distribution of human rabies cases, depending on the quality of PEP (A – did not seek medical help; B – refused vaccinations; C – vaccinations were not prescribed; D – got sick during or after the end of vaccinations)

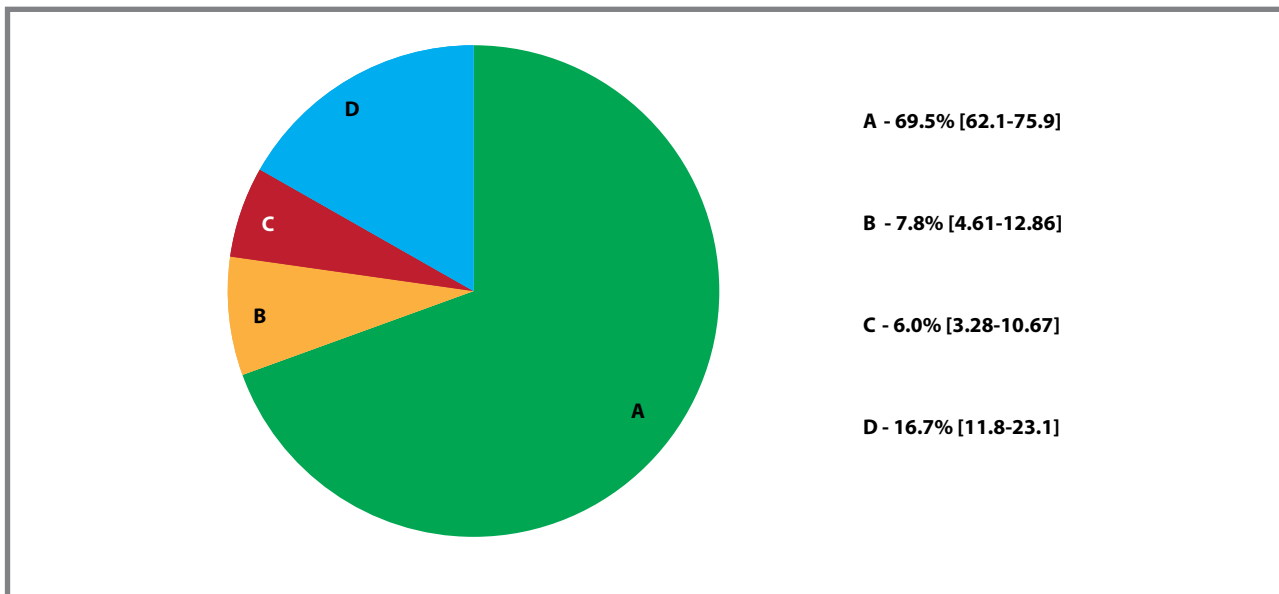
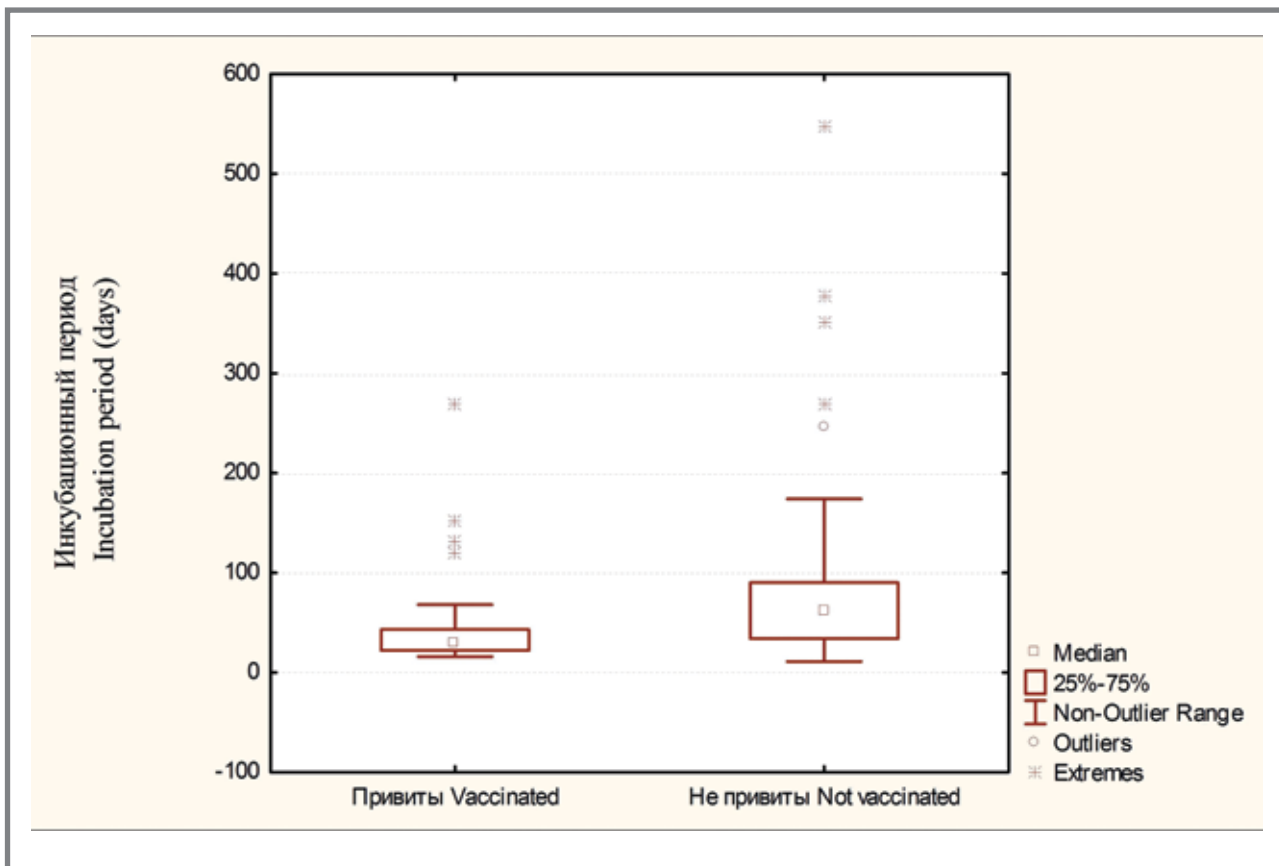


Рисунок 3. Продолжительность инкубационного периода у пациентов, получавших и не получавших ПЭП (дни)

Figure 3. Duration of the incubation period in patients who received and did not receive PEP



с нарушениями и привитых по инструкции, составила 32 дня ($Q_{25} = 24$, $Q_{75} = 68$) и 27,5 дней ($Q_{25} = 18,25$, $Q_{75} = 35,5$) соответственно. Не выявлено значимых различий в продолжительности

инкубации у получивших комбинированный курс прививок и привитых только вакциной: медиана – 30 дней ($Q_{25} = 20$, $Q_{75} = 40$) против 27 ($Q_{25} = 24$, $Q_{75} = 49$) соответственно.

Оценка факторов риска заболевания в различных группах

Группы привитых и не прививавшихся неоднородны по полу, возрасту и обстоятельствам (место жительства заболевших, характер полученных травм, источник инфекции), которые привели к заражению. Рассмотрены гипотезы о связи неудач ПЭП (изучаемый признак) с этими предполагаемыми факторами риска на основе сравнения групп заболевших.

Связь с полом, возрастом и местом жительства заболевших людей

Связь изучаемого признака с гендерными характеристиками слабая и статистически незначимая, но доля мужчин среди непривитых несколько больше, а в целом среди заболевших почти в два раза больше. Доля детей среди всех заболевших составляла 16,1%, но связь неудач ПЭП относительно детей и взрослых практически отсутствовала (табл. 2). Среди заболевших преобладали люди старших возрастов: медиана возраста в группе с назначенным курсом прививок составила 54 года ($Q_{25} = 42$, $Q_{75} = 69$), в группе привитых с нарушениями – 51,5 лет ($Q_{25} = 35,75$, $Q_{75} = 60,75$) и в группе не прививавшихся – 42,0 года ($Q_{25} = 20$, $Q_{75} = 54,5$). В группе привитых с нарушением схемы прививок незначительно преобладали мужчины, в группе прививавшихся по схеме – женщины ($\chi^2 = 1,292$, $p = 0,256$). Доля сельских жителей в группе привитых составила – 79 % (95% ДИ 60,4÷89,7) против 73% (95% ДИ 64,7÷79,3) среди непривитых; различия статистически не значимы.

Связь с характером полученных травм

Выявлена статистически значимая связь между изучаемым признаком и характером повреждений (табл. 3). В группе привитых множественные травмы различной локализации, повреждения лица, головы, шеи, пальцев и кистей рук отмечались чаще, чем в группе непривитых. Случаев

заболевания привитых после ослюбления кожных покровов и слизистых не зарегистрировано. Среди привитых в группе 2 (привиты по полной схеме) у всех заболевших во время проведения прививок имели место повреждения категории III (см. табл. 1). В группе 1 (привиты с нарушениями) также преобладали повреждения категории III. Тем не менее, эти группы различались по локализации и характеру повреждений: в группе 2 в 11 случаях из 13 были повреждения в области головы и шеи, тогда как в группе 1 повреждения такой локализации отмечены только в 3 случаях из 15 ($\chi^2 = 11,631$, $p < 0,001$). Наиболее тяжелые повреждения у заболевших во время прививок в группе 2 ассоциированы с наиболее коротким инкубационным периодом. Самый короткий промежуток (14 дней) между началом прививок и заболеванием отмечен в случае № 8. Пациент обратился через 2 недели после укусов, АИГ ему назначен не был. Очевидно, что поствакцинальный иммунитет не успел сформироваться, как и в случае № 9. Для оценки шансов заболевания с инкубационным периодом до 30 дней в группах, различающихся по прививочному анамнезу, проведено ИСК. В группе не получавших АИГ (случаи) шансы были ниже, чем в группе получавших комбинированные прививки (контроль): 0,875 против 1,60; ОШ = 0,547 (0,121-2,473), но различия статистически не значимы.

Связь с источниками инфекции

Связь неудач ПЭП с источниками инфекции сильная и высоко значимая. Частота контактов с дикими животными больше в группе привитых, и наоборот, домашние животные чаще служили источником инфекции в группе непривитых (табл. 4). Обращает на себя внимание большое различие в числе заболевших в группах сравнения после контактов с енотовидной собакой. Больше всего укушенных волками (45,4%) было в группе заболевших во время проведения прививок (см. табл. 1). Для оценки шансов заболевания после укусов волками

Таблица 2. Распределение заболевших бешенством в группах «привиты» и «непривиты» по полу и возрасту (число случаев и % от числа больных в группах сравнения с 95%ДИ)

Table 2. Distribution of human rabies cases in the groups of «vaccinated» and «not vaccinated» by gender and age (number of cases and % of the number of patients in the comparison groups with 95% CI)

Группы заболевших Patient groups	Группы по полу Groups by gender		Группы по возрасту Groups by age		Всего Total
	мужчины men	женщины female	дети до 14 children under 14	взрослые adults	
Привиты Vaccinated	14 50% (32,6÷67,4)	14 50% (32,6÷67,4)	3 10,7% (3,7÷27,2)	25 89,3% (72,8÷96,3)	28 100%
Не привиты Not Vaccinated	94 67,6% (59,5÷74,8)	45 32,4% (25,2÷40,5)	24 17,3% (11,9÷24,4)	115 82,7% (75,6÷88,1)	139 100%
Всего Total	108	59	27	140	167
	$\chi^2 = 3,169$, $p = 0,076$		$\chi^2 = 0,738$, $p = 0,391$		

Таблица 3. Распределение заболевших бешенством в группах «привиты» и «непривиты» по характеру контакта с животными (число случаев и % от числа больных в группах сравнения с 95%ДИ)**Table 3. Distribution of human rabies cases in groups «vaccinated» and «not vaccinated» by the nature of contact with animal (number of cases and % of patients in comparison groups with 95% CI)**

Группы заболевших Patient groups	Категории и характер травмы или контакта Categories and nature of injury or contact				Всего* Total
	категория III category III		категория II category II		
	множественные укусы различной локализации multiple bites of different localization	одиночные укусы (голова, пальцы и кисти рук) single bites (head, fingers and hands)	одиночные поверхностные укусы и царапины (ноги, плечо, туловище) single superficial bites and scratches (legs, shoulder, torso)	ослюнения кожи и слизистых, снятие шкуры salivation of the skin and mucous membranes, skinning	
Привиты Vaccinated	18 66,6% (47,8÷81,3)	5 18,5% (8,1÷36,7)	4 14,8% (5,9÷32,5)	0	27 100%
Не привиты Not vaccinated	45 36% (28,1÷44,7)	51 40,8% (32,5÷49,5)	20 16% (10,6÷23,4)	9 7,2% (3,8÷13,1)	125 100%
Всего Total	63 41,4% (33,9÷49,4)	56 36,8% (29,5÷44,7)	24 15,8% (10,8÷22,4)	9 6% (3,1÷10,8)	152
$\chi^2 = 9,994, p = 0,019$					

Примечание: *по 15 случаям (в том числе у одного из привитых) нет данных; категории – в соответствии с Инструкцией по применению КОКАВ (2009).

Note: *there are no data on 15 cases (including one of the vaccinated); categories – in accordance with the Instructions for the use of COCAV (2009).

в группах, получавших и не получавших ПЭП, проведено ИСК. В группе привитых (случаи) шансы были значительно выше: 0,350 против 0,03 (контроль); ОШ = 11,722 (3,147–43,685). Парадоксальный

на первый взгляд результат обусловлен тем, что после волчьих укусов люди почти всегда обращаются за медицинской помощью, но после тяжелых травм не всех удается спасти.

Таблица 4. Распределение заболевших бешенством в группах «привиты» и «непривиты» по источнику инфекции (число случаев и % от числа больных в группах сравнения с 95% ДИ)**Table 4. Distribution of human rabies cases in the groups of «vaccinated» and «not vaccinated» by source of infection (number of cases and % of the number of patients in the comparison groups with 95% CI)**

Группы заболевших Patient groups	Домашние животные Pets and cattle			Дикие животные Wild animals				Всего*** Total
	Собака Dog	Кошка Cat	КРС Cattle	Лисица Fox	Енотовидная собака Raccoon dog	Волк Wolf	Другие дикие Other wild	
Привиты Vaccinated	4	2	0	12	1	7	1*	27
	6 22,2% (10,6÷40,7)			21 77,8% (59,2÷89,3)				100%
Непривиты Not Vaccinated	65	29	3	18	17	4	2**	138
	97 70,3% (62,2÷77,2)			41 29,7% (22,7÷37,8)				100%
Всего Total	69 41,8% (34,5÷49,5)	31 18,8% (13,5÷25,4)	3 1,8% (0,6÷5,2)	30 18,2% (13÷24,8)	18 11% (7÷16,5)	11 6,6% (3,7÷11,5)	3 1,8% (0,6÷5,2)	165
	$\chi^2 = 22,244, p < 0,001$							

Примечания: * барсук; ** хорь, песец; *** в двух случаях нет данных

Notes: * badger; ** ferret, arctic fox; *** in two cases no data

В итоге при ранжировании рассмотренных факторов риска значимость различий между привитыми и непривитыми нарастала в следующей последовательности: дети/взрослые → мужчины/женщины → повреждения категории III/ категории II → волк и лисица/ другие виды животных.

Оценка заболеваемости среди привитых

По нашим расчетам, частота неудач ПЭП в 2001–2018 гг. составила приблизительно 1 случай на 240 000 человек, получавших ПЭП, независимо от характера контакта с животными и качества оказанной медицинской помощи. Для прививавшихся без нарушений схемы прививок это соотношение составило 1: 558 900. В 2013 г. 360 771 человек получили назначения на вакцинацию и иммуноглобулинопрофилактику, из них начали прививаться 5882 человека после контактов с животными, у которых диагноз «бешенство» был лабораторно подтвержден (1,63% от общего числа привитых), из них заболел один (0,02%). Экстраполируя данные о доле назначенных на прививки среди всех обратившихся и доле контактов с бешеными животными за 2013 г., можно ориентировочно оценить частоту заболевания привитых после контакта с этой категорией животных за весь анализируемый период величиной в 0,03%.

Контролируемые аналитические исследования по оценке эпидемиологической эффективности иммунобиологических препаратов для ПЭП бешенства неприемлемы с этической точки зрения. Контрольная группа (непривитые люди с укусами бешеными животными) не может быть сформирована из-за угрозы летального исхода болезни. Поэтому для оценки эффективности ПЭП используется ретроспективный анализ больших баз данных наблюдательных исследований [1,13,14,21]. Лишь в редких случаях удавалось ретроспективно сформировать небольшие группы сравнения из покусанных бешеными животными людей, которые по каким-либо причинам не были привиты [6,13,22].

Случаи заболевания людей бешенством, получавших прививки, могут быть ошибочно интерпретированы как результат низкой эффективности ПЭП. В нашем исследовании 16,8% заболевших бешенством людей получали прививки, в том числе – 7,8% с соблюдением схемы-вакцинации. Этот показатель отражает долю привитых среди всех зарегистрированных случаев бешенства, но не частоту заболеваний среди людей, получивших ПЭП после укусов животных с подтвержденным диагнозом бешенства, которая должна использоваться для оценки эпидемиологической эффективности иммунопрофилактики.

Полевая эпидемиологическая эффективность КАВ была оценена при широком испытании Рабивак-Внуково-32 в конце 70-х – начале 80-х годов прошлого века, когда в СССР регистрировались контакты с животными, у которых бешенство было подтверждено клинически

и лабораторно (категории А и В). По этим данным, частота заболевания людей, получивших ПЭП после контактов с бешеными собаками, кошками и лисицами ($n = 9868$) составила 0,13%, после укусов волков ($n = 215$) – 0,93% (рассчитано нами по [15]). Эти данные свидетельствуют, что полевая эффективность ПЭП при использовании КАВ в сочетании с АИГ превышала 99%. Аналогичных исследований по КОКАВ отечественного производства не опубликовано. По нашим ориентировочным расчетам, частота заболеваний привитых после контактов с бешеными животными (все виды) составила 0,03%, что превышает эффективность ПЭП в период массового применения КАВ. Точнее рассчитать этот показатель невозможно из-за отсутствия статистических данных о числе людей, получивших ПЭП после контакта с бешеными животными за весь анализируемый период. По данным мета-анализа на основе огромной выборки умерших от бешенства в 2007–2017 гг. в Китае (более 10 тыс. случаев), доля людей, которые получали ПЭП, составила 15,4% (13,7–17,4). Полученные нами результаты укладываются в этот интервал. В указанный период в Китае преимущественно применялась КОКАВ собственного производства. Среди заболевших с повреждениями категории III доля получавших ПЭП была в два раза больше и составила 27%. Из числа получавших прививки 85,5% не закончили курс; АИГ был назначен только в 6,1% случаев [14]. В нашей выборке было значительно больше пациентов, получавших АИГ.

Распределение случаев заболевания среди привитых и непривитых в значительной степени определялось тем, как часто обращались пострадавшие от укусов животными за медицинской помощью и насколько аккуратно выполняли назначенный курс прививок в разных ситуациях. Изучение обращаемости по поводу укусов животными свидетельствует, что люди чаще прибегают к медицинской помощи после серьезных травм и практически не обращаются после мелких укусов и царапин, полученных от домашних питомцев. По количеству укусов, нанесенных собаками и кошками, неизменно занимают первые позиции, а наиболее опасные укусы диких хищных животных регистрируются значительно реже. Известно, что показатель обращаемости за антирабической помощью выше среди детей, чем среди взрослых; мужчины реже женщин обращаются и чаще нарушают схему прививок [23–25]. Укусы некоторых диких животных, например, енотовидной собаки, вызывают меньше опасений, чем укусы волка [17].

Известно, что наиболее распространенная причина неудач ПЭП заключается в нарушении рекомендаций по ее проведению. В нашем исследовании в 54,0% (35,8 ÷ 70,4) случаев имеются указания на нарушение схемы прививок по вине пациентов или медицинского персонала. Дополнительными факторами риска были тяжесть повреждения и контакты с дикими хищными

Original Articles

животными. По-видимому, возраст пострадавших от укусов может быть значимым фактором риска заболевания. Известно, что крайне редкие случаи выздоровления от бешенства зарегистрированы в основном среди молодых людей [26].

Представленные в статье материалы дополняют уже известные данные о том, что обширные и множественные травмы в области головы и шеи, особенно нанесенные волками, в отдельных случаях могут быть причиной неэффективности ПЭП из-за большой дозы вируса и короткого инкубационного периода [6,9,17]. Это особенно актуально для регионов, где волки часто служат источником инфекции для человека. В большинстве стран Европы такой проблемы в настоящее время не существует. В США в 1960–2011 гг. было зарегистрировано 111 случаев бешенства у людей, но ни одного случая после укусов волками [27].

Систематические обзоры результатов многолетнего применения современных антирабических вакцин в США, Европе и некоторых странах Азии, а также материалы ВОЗ свидетельствуют, что эффективность ПЭП приближается к 100% при условии своевременного применения вакцины в сочетании с АИГ и местной обработкой ран, рекомендаций по схемам прививок, технике введения и качеству препаратов [1–3,13,21]. Фактическая эффективность ПЭП в эндемичных по бешенству регионах может быть ниже потенциальной вследствие отступления от этих требований или в результате тяжести нанесенных укусами ран. Так, например, случаи неудач ПЭП описаны в Индии, Таиланде, Непале, Пакистане и ряде других стран, где бешенство широко распространено среди собак и сохраняются популяции крупных хищных млекопитающих, включая волка [11,28–30].

В большинстве случаев ($n = 15$) у заболевших во время прививок наблюдался короткий инкубационный период (от 16 до 30 дней), что также согласуется с ранее полученными данными [7,10]. М. А. Селимов объяснял случаи заболевания с короткой инкубацией отсутствием или неэффективностью пассивной иммунизации [7]. В нашем исследовании не получено значимых различий в продолжительности инкубационного периода у получавших комбинированную иммунотерапию или только вакцину. Но при этом в группе привитых только вакциной травмы были менее тяжелыми и имели место нарушения инструкции. Следовательно, при интерпретации связи продолжительности инкубационного периода у заболевших с разной тактикой прививок необходимо учитывать характер и локализацию ран, нанесенных укусами.

Выводы

1. Эффективность антирабических препаратов (КОКАВ отечественного производства) превышала 99%, несмотря на то, что 16,8% людей, заболевших бешенством в 2001–2018 гг., получили прививки.
2. Вероятность заболевания привитых после контактов с бешеными животными составила 0,03% (без учета характера контакта и вида животных). Более 70% всех случаев связано с укусами волков и лисиц, из них более 85% – с травмами категории III.
3. Для мониторинга эффективности ПЭП необходим статистический учет антирабической иммунотерапии (количество людей, привитых только вакциной, а также получивших комбинированный курс с АИГ) после контакта с животными, у которых диагноз бешенства подтвержден.

Литература

1. Centers for Disease Control and Prevention. Human rabies prevention. Recommendations of advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Early Release*. 2008. 57, May 7:28.
2. World Health Organization. Rabies vaccine: WHO position paper // *Wkly Epidemiol. Rec*. 2010. 32:309–320.
3. World Health Organization. WHO expert consultation on rabies. Second report. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 2013. 1–139.
4. Абрамова Е. Г., Никитин А. К., Мовсесянц А. А. и др. Бешенство и антирабические иммунобиологические препараты: от прививки Пастера к современным биотехнологиям. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2019. № 5. С. 83–94. doi: 10.36233/0372-9311-2019-5-83-94.
5. Мовсесянц А. А., Олещук Ю. В. Современные проблемы вакцинопрофилактики бешенства. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2019. 19(1):10–16. doi: org/10.30895/2221-996X-2019-19-1-10-16.
6. Селимов М. А. Эффективность и отдельные неудачи антирабических прививок в СССР за 1964–1969 гг. (К 150-летию со дня рождения Луи Пастера). *Журн. микробиол., эпидемиол., иммунобиол.* 1972. № 1. С. 15–21.
7. Селимов М. А. Бешенство. М.: Медицина. 1978.
8. Кравченко А. Т., Каракумчан М. К., Усенко А. И. Эффективность специфического лечения бешенства: Сообщ. 1. Анализ случаев гибели людей от бешенства в процессе лечения // *Журн. микробиол., эпидемиол., иммунобиол.* 1974. № 12. С. 44–51.
9. Кравченко А. Т., Каракумчан М. К., Усенко А. И. Эффективность специфического лечения бешенства: Сообщ. 2. Анализ случаев гибели людей от бешенства после полного курса лечения специфическими средствами. *Журн. микробиол., эпидемиол., иммунобиол.* 1976. № 4. С. 72–80.
10. Мовсесянц А. А., Кравченко А. Т. Профилактика и лечение гидрофобии: достижения и проблемы. *Журн. микробиол., эпидемиол., иммунобиол.* 1989. № 8. С. 97–104.
11. Wilde H. Failures of rabies post-exposure prophylaxis. *Vaccine*. 2007. 25:7605–7609. doi: 10.1016/j.vaccine.2007.08.054
12. Мовсесянц А. А. Бешенство: особенности современной эпидемиологической и эпизоотологической ситуации в России // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2011. № 5. С. 4–5.
13. Preiss S, Chanthavanich P, Chen LH, et al. Post-exposure prophylaxis (PEP) for rabies with purified chick embryo cell vaccine: a systematic literature review and meta-analysis. *Expert review of vaccines*. 2018. 17:6, 525–545. doi: 10.1080/14760584.2018.1473765.
14. Wang DL, Zhang XF, Jin H, et al. Post-exposure prophylaxis vaccination rate and risk factors of human rabies in mainland China: a meta-analysis // *Epidemiol Infect.* 2018. Dec. 4:1–6. doi: 10.1017/S0950268818003175.
15. Селимов М. А. Современные достижения в области рабиологии. Медицина и здравоохранение. Серия: Эпидемиология. Вирусология. Инфекционные болезни. Обзорная информация. – М.: ВНИИМИ. 1987. Вып. 4. 69 с.
16. Полещук Е. М., Броневец А. Д., Сидоров Г. Н. Современные особенности эпидемиологии бешенства в России. *Инфекционные болезни*. 2016. Т. 14, № 1. С. 29–36.
17. Полещук Е. М., Сидоров Г. Н., Нашатырева Д. Н. и др. Бешенство в Российской Федерации. Информационно-аналитический бюллетень. // Омск: Издательский центр КАН. 2019. 110 с.
18. Онищенко Г. Г., Попова А. Ю., Ежлова Е. Б. и др. Эпидемиологическая обстановка и вопросы идентификации вируса бешенства среди людей на территории Российской Федерации в период с 2002–2015 гг. // *Проблемы особо опасных инфекций*, 2017. – 3. – 27–32.
19. Селимов М., Эльберт И., Аксенова Е. и др. Специфическая активность концентрированной и очищенной культуральной антирабической вакцины (КОКАВ) из штамма Внуково-32-107 в опыте лечебной иммунизации людей. *Журн. гигиены, эпидемиол., микробиол., иммунол.* (Прага). 1982. Т. 26, № 1. С. 78–89.
20. Абрамова Е. Г., Генералов С. В., Матвеева Ж. В. и др. Экспериментальное обоснование внедрения культуральных технологий в производство антирабического иммуноглобулина. *Пробл. особо опасных инф.* 2016. 2:95–101. doi: 10.21055/0370-1069-2016-2-95-101.
21. Giesen A, Gniel D, Malerczyk C. 30 years of rabies vaccination with Rabipur: a summary of clinical data and global experience // *Expert Rev Vaccines*; 2015. 14: 351–367.

22. Селимов М. А., Ключева Е. В., Аксёнова Т. А. и др. Лечение инактивированной вакциной и антирабическим гамма-глобулином людей, укушенных бешеными или подозрительными на бешенство волками // ЖМЭИ. 1978. 12:105–12.
23. Ботвинкин А. Д., Зарва И. Д., Баландина Т. П. и др. Постэкспозиционная профилактика бешенства на территориях с различной эпизоотологической обстановкой. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2017. № 3. С. 139–144.
24. Song M., Tang Q., Rayner S., et al. Human rabies surveillance and control in China, 2005–2012 // *BMC Infect Dis.*, 2014. Apr 18. 14:212. doi: 10.1186/1471-2334-14-212.
25. Moore D.A., Sisco W.M., Hunter A., et al. Animal bite epidemiology and surveillance for rabies postexposure prophylaxis // *J Am Vet Med Assoc.* 2000. Jul 15. 217(2):190–4.
26. Метлин А. Е., Ботвинкин А. Д., Елаков А. Л. и др. Случаи выздоровления людей от бешенства и прижизненная диагностика лиссавирусных энцефалитов // Вопросы вирусологии. 2019. Т. 64, №1. С. 42–48. doi: 10.18821/0507-4088-2019-64-1-42-48.
27. Jackson A. C. Human disease. Rabies: Scientific Basis of the Disease and its Management, 2013. Elsevir, 7: 269–298 doi: http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-396547-9.00001-8.
28. Deshmukh D. G., Damle A. S., Bajaj J. K., et al. Fatal rabies despite post-exposure prophylaxis // *Indian J Med Microbiol.* 2011. 29:178–80. doi: 10.4103/0255-0857.81786.
29. John B.M., Patnaik S.K. Fatal rabies despite appropriate post-exposure prophylaxis. *Indian Pediatr.* 2005. 42:839–40.
30. Hemachudha T, Mitrabhadri E, Wilde H, et al. Additional reports of failure to respond to treatment after rabies exposure in Thailand. *Clin Infect Dis.* 1999; 28:143–4.

References

1. Centers for Disease Control and Prevention. Human rabies prevention. Recommendations of advisory Committee on Immunization Practices // *MMWR Early Release.* 2008. 57, May 7: 28 p.
2. World Health Organization. Rabies vaccine: WHO position paper // *Wkly Epidemiol. Rec.* 2010. 32:309–320.
3. World Health Organization. WHO expert consultation on rabies. Second report. World Health Organ Tech Rep Ser. 2013. 1–139.
4. Abramova E.G., Nikiforov A.K., Movsesyanc A.A. et al. Beshenstvo i antirabicheskie immunobiologicheskie preparaty: ot privivki Pastera k sovremennym biotekhnologiyam // *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii.* 2019. № 5. S. 83–94. doi: 10.36233/0372-9311-2019-5-83-94
5. Movsesyanc A. A., Olefir YU. V. Sovremennye problemy vakcinoprofilaktiki beshenstva. *BIOPreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie.* 2019. 19(1):10–16. doi: org/10.30895/2221-996X-2019-19-1-10-16/
6. Selimov M.A. Effektivnost' i otdel'nye neudachi antirabicheskikh privivok v SSSR za 1964-1969 gg. (K 150-letiyu so dnya rozhdeniya Lui Pastera) // *Zhurn. mikrobiol., epidemiol., immunobiol.* 1972. №1. S. 15–21.
7. Selimov M.A. Beshenstvo. M.: Medicina. 1978.
8. Kravchenko A.T., Karakuyumchan M.K., Usenko A.I. Effektivnost' specificheskogo lecheniya beshenstva: Soobshch.1. Analiz sluchaev gibeli lyudej ot beshenstva v processe lecheniya // *Zhurn. mikrobiol., epidemiol., immunobiol.* 1974. №12. S. 44–51.
9. Kravchenko A.T., Karakuyumchan M.K., Usenko A.I. Effektivnost' specificheskogo lecheniya beshenstva: Soobshch.2. Analiz sluchaev gibeli lyudej ot beshenstva posle polnogo kursa lecheniya specificheskimi sredstvami // *Zhurn. mikrobiol., epidemiol., immunobiol.* 1976. №4. S. 72–80.
10. Movsesyanc A.A., Kravchenko A.T. Profilaktika i lechenie gidrofobii: dostizheniya i problemy // *Zhurn. mikrobiol., epidemiol., immunobiol.* 1989. №8. S. 97–104.
11. Wilde H. Failures of rabies post-exposure prophylaxis // *Vaccine.* 2007. 25:7605–7609. doi: 10.1016/j.vaccine.2007.08.054
12. Movsesyanc A.A. Beshenstvo: osobennosti sovremennoj epidemiologicheskoy i epizootologicheskoy situacii v Rossii // *Epidemiologiya i vakcinoprofilaktika.* 2011. №5. S.4–5.
13. Preiss S, Chanthavanich P, Chen LH, et al. Post-exposure prophylaxis (PEP) for rabies with purified chick embryo cell vaccine: a systematic literature review and meta-analysis // *Expert review of vaccines.* 2018. 17:6: 525–545. doi: 10.1080/14760584.2018.1473765
14. Wang DL, Zhang XF, Jin H, et al. Post-exposure prophylaxis vaccination rate and risk factors of human rabies in mainland China: a meta-analysis // *Epidemiol Infect.* 2018. Dec. 4:1–6. doi: 10.1017/S0950268818003175.
15. Selimov M.A. Sovremennye dostizheniya v oblasti rabiologii. *Medicina i zdravoohranenie. Seriya: Epidemiologiya. Virusologiya. Infekcionnye bolezni. Obzornaya informatsiya.* - M.: VNIIMI. 1987. Vyp. 4. 69 s.
16. Poleshchuk E.M., Bronevets A.D., Sidorov G.N. Sovremennye osobennosti epidemiologii beshenstva v Rossii // *Infekcionnye bolezni.* 2016. T. 14, № 1. S. 29–36.
17. Poleshchuk E.M., Sidorov G.N., Nishatyeva D.N. i dr. Beshenstvo v Rossijskoj Federacii. *Informacionno-analiticheskij byulleten'. Omsk: Izdatel'skij centr KAN.* 2019. 110 s.
18. Onishchenko G.G., Popova A.YU., Ezhlova E.B., i dr. Epidemiologicheskaya obstanovka i voprosy identifikacii virusa beshenstva sredi lyudej na territorii Rossijskoj Federacii v period s 2002-2015 gg. *Problemy osobo opasnykh infekcij.* 2017. - 3. - S.27–32.
19. Selimov M., El'bert L., Aksenova E., i dr. Specificheskaya aktivnost' koncentrirovannoj i ochishchennoj kul'tural'noj antirabicheskoy vakciny (KOKAV) iz shtamma Vnukovo-32-107 v opyte lechebnoj immunizacii lyudej // *Zhurn. gigieny, epidemiol., mikrobiol., immunol. (Praga).* 1982. T.26, №1. S.78–89.
20. Abramova E.G., Generalov S.V., Matveeva ZH.V., i dr. Eksperimental'noe obosnovanie vnedreniya kul'tural'nyh tekhnologij v proizvodstvo antirabicheskogo immunoglobulina. // *Probl. osobo opasnykh inf.* 2016. 2:95–101. doi: 10.21055/0370-1069-2016-2-95-101.
21. Giesen A., Gniel D., Malerczyk C. 30 years of rabies vaccination with Rabipur: a summary of clinical data and global experience // *Expert Rev Vaccines;* 2015. 14: 351–367
22. Selimov M.A., Klyueva E.V., Aksyonova T.A., i dr. Lechenie inaktivirovannoj vakcinoy i antirabicheskim gamma-globulinom lyudej, ukushennykh beshenyimi ili podozritel'nymi na beshenstvo volkami // *ZHMEI.* 1978. 12:105–12.
23. Botvinkin A.D., Zarva I.D., Balandina T.P., i dr. Postekspozicionnaya profilaktika beshenstva na territoriyah s razlichnoj epizootologicheskoy obstanovkoj // *Infekcionnye bolezni: novosti, mneniya, obucheniye.* 2017. № 3. S. 139–144.
24. Song M., Tang Q., Rayner S., et al. Human rabies surveillance and control in China, 2005–2012 // *BMC Infect Dis.*, 2014. Apr 18. 14:212. doi: 10.1186/1471-2334-14-212.
25. Moore D.A., Sisco W.M., Hunter A., et al. Animal bite epidemiology and surveillance for rabies postexposure prophylaxis // *J Am Vet Med Assoc.* 2000. Jul 15. 217(2):190–4.
26. Metlin A.E., Botvinkin A.D., Elakov A.L., i dr. Sluchai выздоровления людей от бешенства i прижизненная диагностика лиссавирусных энцефалитов // *Voprosy virusologii.* 2019. Т. 64, №1. С. 42–48. doi: 10.18821/0507-4088-2019-64-1-42-48
27. Jackson A.C. Human disease // *Rabies: Scientific Basis of the Disease and its Management,* 2013. Elsevir, 7: 269–298 doi: http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-396547-9.00001-8
28. Deshmukh D.G., Damle A. S., Bajaj J. K., et al. Fatal rabies despite post-exposure prophylaxis // *Indian J Med Microbiol.* 2011. 29:178–80. doi: 10.4103/0255-0857.81786
29. John B.M., Patnaik S.K. Fatal rabies despite appropriate post-exposure prophylaxis. *Indian Pediatr.* 2005. 42:839–40.
30. Hemachudha T, Mitrabhadri E, Wilde H, et al. Additional reports of failure to respond to treatment after rabies exposure in Thailand. *Clin Infect Dis.* 1999; 28:143–4

Об авторах

- **Дарья Николаевна Нашатырева** – младший научный сотрудник лаборатории экологии и эпидемиологии бешенства Омского НИИ Природно-очаговых исследований, г. Омск, ассистент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии Омского Государственного медицинского университета, г. Омск. +7 (913) 613-80-11, nashadaria@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-9890-1031.
- **Александр Дмитриевич Ботвинкин** – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой эпидемиологии Иркутского Государственного медицинского университета, г. Иркутск. botvinkin_ismu@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1324-7374.
- **Елена Михайловна Поleshchuk** – к. б. н., заведующая лабораторией экологии и эпидемиологии бешенства, ведущий научный сотрудник Омского НИИ природно-очаговых инфекций, г. Омск. e-poleschuk@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-8217-5159.
- **Геннадий Николаевич Сидоров** – д. б. н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории экологии и эпидемиологии бешенства Омского НИИ природно-очаговых инфекций; профессор кафедры биологии и биологического образования, Омский Государственный педагогический университет, г. Омск. +7 (3812) 24-81-05, g.n.sidorov@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8344-7726.
- **Николай Викторович Рудаков** – д. м. н., профессор, директор Омского НИИ природно-очаговых инфекций; заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии Омского государственного медицинского университета, г. Омск. rickettsia@mail.ru, ORCID: 0000-0001-9566-9214.

Поступила: 16.02.2021. Принята к печати: 27.07.2021.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Darya N. Nashatyeva** – Junior Researcher, Laboratory of Ecology and Epidemiology of Rabies, Department of Omsk Research Institute of Natural Focal Infections; Assistant at the Department of Microbiology, Virology and Immunology Omsk State Medical University. +7 (913) 613-80-11, nashadaria@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-9890-1031.
- **Aleksandr D. Botvinkin** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of epidemiology Irkutsk State Medical University. botvinkin_ismu@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1324-7374.
- **Elena M. Poleschuk** – Cand. Sci. (Bio.), Head of the Laboratory of Ecology and Epidemiology of Rabies, Leading Researcher, Omsk Research Institute of Natural Focal Infections. e-poleschuk@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-8217-5159.
- **Gennady N. Sidorov** – Dr. Sci. (Bio.), Professor, Chief Researcher of the Laboratory of Ecology and Epidemiology of Rabies, Omsk Research Institute of Natural Focal Infections, Professor of the Department of Biology and Biological Education, Omsk State Pedagogical University, Omsk. g.n.sidorov@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8344-7726.
- **Nikolay V. Rudakov** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Director of the Omsk Research Institute of Natural Focal Infections; Head of the Department of Microbiology, Virology and Immunology, Omsk State Medical University. rickettsia@mail.ru. ORCID: 0000-0001-9566-9214.

Received: 16.02.2021. Accepted: 27.07.2021.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-4-68-72>

Бесклеточная коклюшная вакцина из антигенов свежeweыделенных и вакцинного штаммов *Bordetella pertussis* с различными генотипическими характеристиками

Е. М. Зайцев*, И. Г. Бажанова, М. В. Брицина, Н. У. Мерцалова, М. Н. Озерецковская

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова», Москва

Резюме

Актуальность. Разработка эффективных и безопасных вакцин для профилактики коклюша остается актуальной задачей здравоохранения. **Цель.** Изучение протективной активности и безопасности бесклеточных коклюшных вакцин (БКВ), содержащих комплекс протективных антигенов из свежeweыделенных и вакцинных штаммов *Bordetella pertussis*. **Материалы и методы.** Для изготовления БКВ использованы свежeweыделенные (№ 287, и № 317) и вакцинные (№ 305 и № 475) штаммы *B. pertussis* с «невакцинным» и «вакцинным» аллельными вариантами гена субъединицы А коклюшного токсина (КТ), гена промотора КТ, гена пертактина, гена фимбрий 2 и гена фимбрий 3. **Результаты.** Все исследованные варианты БКВ были безвредны в тесте изменения массы тела мышей и чувствительности к гистамину. Протективная активность БКВ3 (штаммы № 287, № 317 и № 305) и БКВ1 (штаммы № 287, № 305 и № 475) была выше, чем у БКВ2 (штаммы № 317, № 305 и № 475). Титры IgG к КТ также были выше у мышей, иммунизированных БКВ1 и БКВ3. **Заключение.** Более высокая протективная активность БКВ3 и БКВ1 может быть связана с генотипом штамма № 287, имеющего промотор КТ *ptxP3* и отличающегося повышенным уровнем продукции КТ и высокой вирулентностью. Наиболее перспективной для дальнейших доклинических и клинических исследований представляется БКВ3, имеющая в своем составе 2/3 антигенов штаммов доминирующего «невакцинного» генотипа и 1/3 «вакцинного» генотипа, в целом соответствующих по генам КТ, пертактина и фимбрий, циркулирующим в настоящее время штаммам *B. pertussis*.

Ключевые слова: штаммы *B. pertussis*, генотип, бесклеточная коклюшная вакцина, протективные свойства, токсичность
Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Зайцев Е. М., Бажанова И. Г., Брицина М. В. и др. Бесклеточная коклюшная вакцина из комплекса протективных антигенов штаммов *Bordetella pertussis* с «невакцинным» и «вакцинным» генотипами. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2021;20(4): 68–72. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-4-68-72>.

Acellular Pertussis Vaccine from Antigens of Freshly Isolated and Vaccine Strains of *Bordetella pertussis* with Different Genotypic Characteristics

EM Zaitsev**, IG Bazhanova, MV Britsina, NU Mertsalova, MN Ozeretskovskaya
Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera, Moscow

Abstract

Relevance. The development of effective and safe vaccines for pertussis prevention remains an urgent public health challenge. **Aim.** To study the protective activity and safety of acellular pertussis vaccine (AcPV) containing a complex of protective antigens from freshly isolated and vaccine strains of *Bordetella pertussis*. **Materials and methods.** Freshly isolated (No. 287, and No. 317) and vaccine (No. 305 and No. 475) *B. pertussis* strains with «non-vaccine» and «vaccine» allelic variants of the pertussis toxin (PT) subunit A gene, the PT promoter gene, the pertactin gene, the fimbria 2 gene, and the fimbria 3 gene strains were used for the production of AcPV. **Results.** All the studied variants of AcPV were harmless in the test of changes in the body weight of mice and sensitivity to histamine. The protective activity of AcPV3 (strains No. 287, No. 317 and No. 305) and AcPV1 (strains No. 287, No. 305 and No. 475) was higher than that of AcPV2 (strains No. 317, No. 305, and No. 475). IgG antibody titers to PT were also higher in mice immunized with AcPV1 and AcPV3. **Conclusion.** The higher protective activity of AcPV3 and AcPV1 may be associated

* Для переписки: Зайцев Евгений Михайлович, д. м. н., заведующий лабораторией иммуномодуляторов, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова», Россия 105064, Москва, Малый Казенный переулок, д. 5а. +7 (495) 916-22-63, pertussis@yandex.ru. ©Зайцев Е. М. и др.

** For correspondence: Zaitsev Evgeny M., Dr. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Immunomodulators, I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, 5a, Maly Kazenny Pereulok, Moscow, 105064, Russia. +7 (495) 916-22-63, pertussis@yandex.ru. ©Zaitsev EM, et al.

with the genotype of strain No. 287, which has a *ptxP3* PT promoter and is characterized by an increased level of PT production and high virulence. The most promising for further preclinical and clinical studies is AcPV3, which contains 2/3 of the antigens of the dominant «non-vaccine» genotype and 1/3 of the «vaccine» genotype, corresponding to the genes of PT, pertactin and fimbria to the currently circulating *B. pertussis* strains.

Keywords: *B. pertussis* strains, genotype, acellular pertussis vaccine, protective properties, toxicity
No conflict of interest to declare

For citation: Zaitsev EM, Bazhanova IG, Britsina MV, et al. Acellular pertussis vaccine from antigens of freshly isolated and vaccine strains of *bordetella pertussis* with different genotypic characteristics. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2021;20(4): 68–72 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-4-68-72>.

Введение

Коклюш продолжает оставаться одним из распространенных заболеваний, особенно опасным для детей раннего возраста. Массовая вакцинация против коклюша позволила резко снизить уровень заболеваемости, однако в последние десятилетия вновь отмечается постепенное увеличение количества вспышек коклюша во всех странах мира, в том числе в странах с высоким уровнем охвата вакцинацией [1,2]. Одной из вероятных причин продолжающегося эпидемического процесса коклюша является изменчивость генома *B. pertussis*, сопровождающаяся циркуляцией штаммов с повышенным уровнем токсинообразования и высокой вирулентностью. Молекулярно-генетический анализ штаммов *B. pertussis* выявил аллельные варианты генов, кодирующих целый ряд вирулентных факторов, среди которых наибольшее значение имеют гены *S1* субъединицы коклюшного токсина (*ptxA*), промотора коклюшного токсина (*ptxP*), пертактина (*prn*) и фимбриальных белков (*fim2* и *fim3*). В циркулирующих в настоящее время популяциях штаммов *B. pertussis* наиболее часто встречается *ptxA1* аллель гена коклюшного токсина; аллельный вариант *ptxP3* гена промотора коклюшного токсина; доминируют штаммы, имеющие *prn2* и *prn3* аллели гена пертактина; отмечается тенденция к увеличению доли штаммов с *fim2-2* и *fim3B* аллелями фимбриальных генов. У вакцинных штаммов преобладают *ptxA2* и *ptxA4* аллели гена коклюшного токсина, аллель *ptxP1* промотора коклюшного токсина, *prn1* аллель гена пертактина, *fim2-1* и *fim3A* аллели генов фимбрий [3–5]. Изменения генома возбудителя коклюша ставят вопрос о необходимости создания вакцин нового поколения и замены «старых» вакцинных штаммов на «новые» [5,6]. Штаммы с новым «невакцинным» генотипом доминируют в популяции, однако продолжается циркуляция определенной части штаммов с «вакцинным» генотипом [7]. В связи с этим актуальным является разработка коклюшных вакцин, сочетающих комплексы протективных антигенов штаммов «вакцинного» и «невакцинного» генотипов, соответствующих по генотипическим характеристикам циркулирующим штаммам *B. pertussis*. В НИИВС им. И. И. Мечникова были адаптированы к росту в жидкой питательной среде штаммы *B. pertussis* выделенные от больных

коклюшем, депонированные в «Научном центре экспертизы средств медицинского применения» под № 287 (серовар 1.0.3) и № 317 (серовар 1.2.3). Бесклеточные коклюшные вакцины (БКВ), изготовленные из комплексов протективных антигенов этих штаммов обладали защитной активностью при отсутствии токсических и сенсибилизирующих свойств.

Цель работы – сравнительное изучение протективной активности и безопасности БКВ из сочетания комплексов протективных антигенов штаммов *B. pertussis* с «вакцинным» и «невакцинным» генотипом.

Материалы и методы

Животные

Мыши-гибриды F_1 (СВАх₅₇Вl₆), массой 12–14 и 14–16 грамм, полученные из биопитомника «Стезар», г. Владимир.

Штаммы *B. pertussis*

Вакцинные: № 305, серовар 1.2.0, аллельный вариант *ptxA2* гена субъединицы А КТ, аллельный вариант *ptxP1* гена промотора КТ, аллельный вариант *prn1* гена пертактина, аллельный вариант *fim 2-1* гена фимбрий 2, аллельный вариант *fim3A* гена фимбрий 3; № 475, серовар 1.2.3, аллельный вариант *ptxA4* гена субъединицы А КТ, аллельный вариант *ptxP1* гена промотора КТ, аллельный вариант *prn1* гена пертактина, аллельный вариант *fim 2-1* гена фимбрий 2, аллельный вариант *fim3A* гена фимбрий *fim 3*.

Свежевыделенные: № 287 (серовар 1.0.3) и № 317 (серовар 1.2.3) с аллельными вариантами *ptxA1* гена субъединицы А КТ, *ptxP3* гена промотора КТ, *prn2* гена пертактина, *fim 2-1* гена фимбрий *fim 2* и *fim3B* гена фимбрий *fim 3*. Тест – штамм нейротропной культуры *B. pertussis* № 18323.

Отраслевой стандартный образец иммуногенности и токсичности коклюшной вакцины (ОСО).

Гель гидроксида алюминия (Alhydrogel® adjuvant 2%, «InVivoGen», США).

Бесклеточные коклюшные вакцины (БКВ) получены по оригинальной методике из супернатанта жидкой среды культивирования *B. pertussis* штаммов № 287, № 317, № 305 и №475 в соответствии с ранее описанным методом [8].

Протективные свойства БКВ оценивали в соответствии с руководством по проведению

Original Articles

доклинических исследований лекарственных средств на модели развития менингоэнцефалита у иммунизированных мышей, зараженных нейротропной вирулентной культурой *B. pertussis* штамм 18323. Токсичность и гистаминсенсibiliзирующие свойства БКВ определяли согласно руководству по проведению доклинических исследований лекарственных средств [9].

Титры антител к КТ определяли в сыворотках мышей, иммунизированных тремя вариантами БКВ в дозе 25 мкг. Контрольной группе мышей вводили 0,5 мл 0,9% раствора натрия хлорида. В каждой группе было иммунизировано по 10 мышей. На 14 сутки после иммунизации брали кровь и получали сыворотки. В сыворотках определяли титры IgG антител к КТ с помощью полуколичественного варианта иммуноферментного анализа (ИФА) в 96-луночных полистироловых планшетах с плоским дном фирмы «Nunc». Для адсорбции на полистироле использовали очищенный коклюшный токсин (каталожный номер JNH-5, Национальный институт стандартов и контроля, Великобритания) в концентрации 5 мкг/мл. Пероксидазный конъюгат антивидовых антител к IgG белой мыши (Филиал «Медгамал» ГУНИИЭМ им. Н. Ф. Гамалеи) использовали в рабочем разведении. В качестве субстратной смеси использовали тетраметилбензидин. Результаты реакции учитывали, измеряя ОП субстратной смеси с помощью спектрофотометра Multiscan FC («Термо Фишер Сайентифик», США) при длине волны 450 нм.

Статистические методы: ЛД₅₀ (доза, вызывающая 50% выживаемости мышей) и МЗЕ/мл (Международная защитная единица в 1мл вакцины) рассчитывали по методу Вильсон и Вустер, с использованием таблиц Национального института здоровья США. Статистический анализ результатов ИФА проводили по определению средней арифметической (М) и стандартной ошибки (m) [10].

Результаты и обсуждение

На основе детоксицированных комплексов протективных антигенов, выделенных из среды культивирования вакцинных и свежeweделенных штаммов, были изготовлены 3 варианта БКВ.

Первый вариант БКВ1 содержал в 1-й иммунизирующей дозе для человека 50% белка комплексов протективных антигенов свежeweделенного штамма *B. pertussis* № 287 и по 25% белка комплексов протективных антигенов вакцинных штаммов № 305 и № 475.

Второй вариант БКВ2 содержал в 1-й иммунизирующей дозе для человека 50% белка комплексов протективных антигенов свежeweделенного штамма *B. pertussis* № 317 и по 25% белка комплексов протективных антигенов вакцинных штаммов № 305 и № 475.

Третий вариант БКВ3 содержал в 1-й иммунизирующей дозе для человека по 33,3% белка комплексов протективных антигенов

Таблица 1. Биологические свойства бесклеточных коклюшных вакцин
Table 1. Biological properties of acellular pertussis vaccine [AcPV]

Состав БКВ (штаммы) AcPV (strains)	Протективная активность Protective activity ED ₅₀ мл ED ₅₀ , ml	Титры IgG антител к КТ IgG titers to pertussis toxin (M ± 2 m)			ГСД ₅₀ мкг Histmine sensitizing 0,5 dose mkg	Тест изменения массы тела мышей в % к контролю Test of changes in body weight of mice in% to control
		МЗЕ мл IPU ml	контроль (не-иммунизированные мыши) control (non-immunized mice)	через 14 суток после иммунизации 14 days after immunization		
БКВ1/ AcPV1: № 287 № 305 № 475	0,020 0,014÷0,029	12,8	8 ± 2	168 ± 19**	>100	81,2
БКВ2/ AcPV2: № 317 № 305 № 475	0,029 0,022÷0,038	9,3	8 ± 2	118 ± 17	>100	93,7
БКВ3/ AcPV3: № 287 № 317 № 305	0,015 0,010÷0,020	18,0*	8 ± 2	254 ± 21**	>100	93,8
ОСО Industry standard sample	0,009 0,007÷0,011				4,2 МОЕ	80,3

Примечание: *различия достоверны с БКВ2. ** — различия достоверны с БКВ2.

Титры антител к КТ на 14-е сутки после иммунизации в сыворотках мышей, иммунизированных БКВ1, БКВ 2 и БКВ3, достоверно превышали титры антител у неиммунных мышей.

Note: *differences are significant with AcPV2. **differences are significant with AcPV2. The titers of antibodies to QD on the 14th day after immunization in the sera of mice immunized with AcPV1, AcPV2, and AcPV3 significantly exceeded the titers of antibodies in non-immune mice.

свежевыделенных штаммов № 287 и № 317 и вакцинного штамма № 305.

Результаты изучения протективной активности и токсических свойств БКВ приведены в таблице 1. Исследована протективная активность БКВ при заражающей дозе культуры тест – штамма № 18323 равной 250 ЛД₅₀. Протективная активность всех вариантов препарата превышала 8МЕ/мл и составила у БКВ1 – 12,8 МЕ/мл, у БКВ2 – 9,3МЕ/мл и у БКВ3 -18,0 МЕ/мл.

Препараты БКВ были исследованы на безвредность в тесте изменения массы тела мышей в дозе 25 мкг (рекомендуемой для человека). Все препараты были безвредны в испытываемой дозе (прибавка массы тела мышей по отношению к контролю составила более 60%), что свидетельствует об отсутствии токсичности у испытываемых препаратов.

Все три препарата не обладали гистаминсенсibiliзирующей активностью, так как гистаминсенсibiliзирующих дозах (ГСД) 25, 50 и 100 мкг не было отмечено гибели животных ни через час, ни через 24 часа после введения гистамина дигидрохлорида в дозе 2,5 мг на мышшь. ГСД₅₀ была более 100 мкг (более 4-х иммунизирующих доз для человека).

Для изготовления БКВ нами были использованы различные сочетания комплексов протективных антигенов вакцинных и свежевыделенных штаммов. По генотипическим характеристикам БКВ1 и БКВ2 содержали 2/3 комплексов протективных антигенов штаммов «вакцинного» генотипа и 1/3 комплексов протективных антигенов штамма «невакцинного» генотипа. В БКВ3 входило 2/3 комплексов протективных антигенов штаммов «невакцинного» генотипа и 1/3 комплексов протективных антигенов штамма «вакцинного» генотипа. Все исследованные варианты вакцин обладали защитной активностью (не менее 8 МЗЕ/мл в соответствии с рекомендацией ВОЗ) на фоне отсутствия токсических и сенсibiliзирующих свойств. При этом наибольшей протективной активностью обладала БКВ3 (различия статистически достоверны с БКВ2). Протективная активность БКВ1 также была несколько выше, чем у БКВ2. Титры антител к КТ были статистически выше у мышшь, иммунизированных БКВ1 и БКВ3. Анализ штаммового состава изученных БКВ позволяет предположить, что более высокая протективная активность БКВ3 и БКВ1 связана с наличием в их составе антигенного комплекса свежевыделенного штамма № 287. Вирулентность *B. pertussis* в организме

человека обусловлена сочетанием целого ряда факторов патогенности, среди которых кроме КТ определенное значение могут иметь пертактин, филаментозный гемагглютинин, антигены фимбрий, липополисахарид и другие токсины и поверхностные структуры возбудителя. Однако ведущая роль в патогенезе коклюша принадлежит КТ [11]. При этом важное значение имеет тип промотора КТ. Показано, что штаммы с рtxP3 типом промотора продуцируют КТ более интенсивно, чем штаммы с рtxP1 типом [12]. Ранее нами было показано, что штамм № 287, имеющий промотор коклюшного токсина рtxP3, отличался повышенным уровнем продукции КТ и высокой вирулентностью. Штамм № 317 также имел промотор рtxP3, однако по уровню продукции КТ существенно не отличался от штаммов № 305 и № 475, имеющих промотор рtxP1 [13].

В соответствии с МУК 4.2.2317-08 «Отбор, проверка и хранение производственных штаммов коклюшных, паракоклюшных и бронхисептикозных бактерий» при изготовлении коклюшных вакцин необходимо использовать штаммы трех серотипов (1, 2, 3; 1.2.0; 1.0.3), взятых в равных соотношениях [14]. В наибольшей степени этим требованиям соответствовала БКВ3, изготовленная из антигенных комплексов штаммов сероваров 1. 2. 3; 1.2.0 и 1.0.3. Преимуществом БКВ3 также является наличие в ее составе 2/3 комплексов протективных антигенов штаммов доминирующего «невакцинного» типа. БКВ1 тоже содержала антигенные комплексы сероваров 1. 2. 3; 1.2.0, и 1.0.3, но имела в своем составе большую долю антигенов штаммов «вакцинного» генотипа, по сравнению с БКВ3, у которой преобладали антигены штаммов доминирующего «невакцинного» типа. В БКВ2 присутствовали комплексы протективных антигенов только двух сероваров 1. 2. 3 и 1.2.0, с преобладанием антигенов штаммов «вакцинного» генотипа.

Заключение

Наиболее перспективной для дальнейших доклинических и клинических исследований представляется БКВ3, изготовленная из комплексов антигенов основных серотипов *B. pertussis* (1.0.3, 1.2.0 и 1.2.3) и имеющая в своем составе 2/3 антигенов штаммов доминирующего «невакцинного» генотипа и 1/3 «вакцинного генотипа», соответствующих по генам КТ, пертактина и фимбрий, циркулирующим в настоящее время штаммам *B. pertussis*.

Литература

1. Yeung K.H.T., Duclos P., Nelson E.A.S., et al. An update of the global burden of pertussis in children younger than 5 years: a modelling study. *Lancet Infect. Dis.* 2017. Vol. 17(9), P. 974–980. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30390-0.
2. Cherry J.D. The prevention of severe pertussis and pertussis deaths in young infants. *Expert. Rev. Vaccines.* 2019. Vol. 18(3), P. 205–208. doi: 10.1080/14760584.2019.1581065.
3. Dorji D., Mooi F., Yantorno O., et al. *Bordetella pertussis* virulence factors in the continuing evolution of whooping cough vaccines for improved performance. *Med. Microbiol. Immunol.* 2018. Vol. 207(1), P. 3–26. doi:10.1007/s00430-017-0524-z.
4. Imamura T., Shoji K., Kubota M., et al. Allele frequencies of *Bordetella pertussis* virulence-associated genes identified from pediatric patients with severe respiratory infections. *J Infect Chemother.* 2020. Vol. 26(7), P. 765–768. doi: 10.1016/j.jiac.2020.02.016.

Original Articles

- Борисова О. Ю., Гадуа Н. Т., Пименова А. С. и др. Структура популяции штаммов возбудителя коклюша на территории России *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2016. Т. 15(4), С. 22–28. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2016-15-4-22-28>.
- Семин Е. Г., Синяшина М. Н., Медкова А. Ю. и др. Конструирование рекомбинантных аттенуированных бактерий *Bordetella pertussis* генотипа РТхР3. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. 2018. Т. 4, С. 33–41.
- Алешкин В. А., Борисова О. Ю., Гадуа Н. Т. и др. Особенности генотипической изменчивости штаммов *Bordetella pertussis*, выделенных от больных коклюшем в России. *Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal)*. 2012. Т. 5(1), С. 177–183.
- Захарова Н. С., Брицина М. В., Мерцалова Н. У. и др. Отечественная бесклеточная коклюшная вакцина. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. 2008. Т. 1, С. 35–41.
- Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств (иммунологические лекарственные препараты). Ч. 2 МЗ РФ. Москва, 2012.
- Ашмарин И. П., Воробьев А. А. *Статистические методы в микробиологических исследованиях*. Ленинград: Медгиз; 1962.
- Scanlon K, Skerry C, Carbonetti N. Association of pertussis toxin with severe pertussis disease toxins (Basel). 2019. Vol. 11(7), P. 373. doi: 10.3390/toxins11070373.
- Loconsole D, De Robertis A.L., Morea A. et al. Resurgence of pertussis and emergence of the ptxp3 toxin promoter allele in South Italy. *Pediatr Infect. Dis. J.* 2018. Vol. 37(5), P. e126–e131. doi: 10.1097/INF.0000000000001804.
- Зайцев Е.М., Мерцалова Н.У., Шинкарев А.С. и др. Продукция коклюшного токсина выделенными от больных коклюшем штаммами *Bordetella pertussis* *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. 2011. Т. 1, С. 76–79.
- МУК 4.2.2317-08. Отбор, проверка и хранение производственных штаммов коклюшных, паракоклюшных и бронхисептикозных бактерий. Москва; 2009.

References

- Yeung KHT, Duclos P, Nelson EAS, et al. An update of the global burden of pertussis in children younger than 5 years: a modelling study. *Lancet Infect. Dis.* 2017; 17(9):974–980. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30390-0.
- Cherry JD. The prevention of severe pertussis and pertussis deaths in young infants. *Expert. Rev. Vaccines.* 2019;18(3):205–208. doi: 10.1080/147660584.2019.1581065.
- Dorji D, Mooi F, Yantorno O, et al. *Bordetella pertussis* virulence factors in the continuing evolution of whooping cough vaccines for improved performance. *Med. Microbiol. Immunol.* 2018;207(1):3–26. doi: 10.1007/s00430-017-0524-z.
- Imamura T, Shoji K, Kubota M, et al. Allele frequencies of *Bordetella pertussis* virulence-associated genes identified from pediatric patients with severe respiratory infections. *J Infect Chemother.* 2020;26(7):765–768. doi: 10.1016/j.jiac.2020.02.016.
- Borisova OYu, Gadua NT, Pimenova AS, et al. Structure of the population of pertussis pathogen strains in Russia. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2016;15(4): 22–28 (In Russ.) <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2016-15-4-22-28>.
- Semin EG, Sinyashina MN, Medkova AYU, et al. Construction of recombinant attenuated bacteria of the *Bordetella pertussis* genotype PTxP3. *Journal of Microbiology, Epidemiology, and Immunobiology.* 2018; 4: 33–41 (In Russ.).
- Aleshkin VA, Borisova OYu, Gadua NT, et al. Features of genotypic variability of *Bordetella pertussis* strains isolated from whooping cough patients in Russia. *Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Bio-medical Journal)*. 2012; 5(1):177–183 (In Russ.).
- Zakharova NS, Britsina MV, Mertsalova NU, et al. Domestic cell-free pertussis vaccine. *Journal of Microbiology, Epidemiology, and Immunobiology.* 2008; 1:35–41 (In Russ.).
- Guidelines for conducting preclinical studies of medicinal products (immunological medicinal products). Part 2 of the Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow, 2012 (In Russ.).
- Ashmarin I P, Vorobyev A A. *Statistical methods in microbiological research*. Leningrad: Medgiz; 1962. (In Russ.).
- Scanlon K, Skerry C, Carbonetti N. Association of Pertussis Toxin with Severe Pertussis Disease Toxins (Basel). 2019; 11(7):373. doi: 10.3390/toxins11070373.
- Loconsole D, De Robertis AL, Morea A, et al. Resurgence of Pertussis and Emergence of the Ptxp3 Toxin Promoter Allele in South Italy *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2018; 37(5):e126–e131. doi: 10.1097/INF.0000000000001804.
- Zaitsev EM, Mertsalova NU, Shinkarev AS, et al. Production of pertussis toxin isolated from patients with pertussis strains of *Bordetella pertussis*. *Journal of Microbiology, Epidemiology, and Immunobiology.* 2011;1:76–79 (In Russ.).
- MUK 4.2.2317-08. Selection, inspection and storage of production stocks of pertussis, parapertussis and bronchisepticosis bacteria. Moscow; 2009 (In Russ.).

Об авторах

- Евгений Михайлович Зайцев** – д. м. н., заведующий лабораторией иммуномодуляторов ФГБНУ НИИВС им. И. И. Мечникова, Москва. +7 (495) 916-22-63, pertussis@yandex.ru. ORCID ID 0000-0002-4813-9074.
- Марина Васильевна Брицина** – ведущий научный сотрудник ФГБНУ НИИВС им. И. И. Мечникова, Москва. +7 (495) 916-22-63, britsinamarina@yandex.ru. ORCID ID 0000-0002-3044-0790.
- Наталья Устиновна Мерцалова** – ведущий научный сотрудник ФГБНУ НИИВС им. И. И. Мечникова, Москва. +7 (495) 916-22-63, n.mertsalova@yandex.ru. ORCID ID 0000-0003-1404-1498.
- Ирина Глебовна Бажанова** – ведущий научный сотрудник ФГБНУ НИИВС им. И. И. Мечникова, Москва. +7 (495) 916-22-63, ibajanowa@yandex.ru. ORCID ID 0000-0002-9072-2538.
- Мария Николаевна Озерецковская** – ведущий научный сотрудник ФГБНУ НИИВС им. И. И. Мечникова, Москва. +7 (495) 916-22-63, manja33@yandex.ru. ORCID ID 0000-0001-9809-4217.

Поступила: 19.04.2021. Принята к печати: 27.07.2021.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- Evgeny M. Zaytsev** – Dr. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Immunomodulators, Mechnikov NIIVS, Moscow. +7 (495) 916-22-63, pertussis@yandex.ru. ORCID ID 0000-0002-4813-9074.
- Marina V. Britsina** – Leading Researcher, Mechnikov NIIVS, Moscow. +7 (495) 916-22-63, britsinamarina@yandex.ru, ORCID ID 0000-0002-3044-0790.
- Natalia U. Mertsalova** – Leading Researcher, Mechnikov NIIVS, Moscow. +7 (495) 916-22-63, n.mertsalova@yandex.ru. ORCID ID 0000-0003-1404-1498.
- Irina G. Bazhanova** – Leading Researcher, Mechnikov NIIVS, Moscow. +7 (495) 916-22-63, ibajanowa@yandex.ru. ORCID ID 0000-0002-9072-2538.
- Maria N. Ozertskovskaya** – Leading Researcher, Mechnikov NIIVS, Moscow. +7 (495) 916-22-63, manja33@yandex.ru. ORCID ID 0000-0001-9809-4217.

Received: 19.04.2021. Accepted: 27.07.2021.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-4-73-78>

Оценка состояния противокорьевого иммунитета у сотрудников детской больницы

Т. Г. Ткаченко, А. В. Дмитриев, Р. А. Гудков*, Н. В. Федина

ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени И.П. Павлова» Минздрава России, г. Рязань

Резюме

Актуальность. Эпидемиологическое неблагополучие по кори в развитых странах отражает накопление восприимчивых к кори лиц и вызвано, прежде всего, изменением отношения общества к вакцинопрофилактике и рискам инфекционных заболеваний, что требует пересмотра стратегии профилактики. **Цель исследования** – оценка противокорьевого иммунитета у сотрудников областной многопрофильной детской больницы. **Материалы и методы.** На базе областной детской больницы одновременно в 2019 г. обследованы 365 сотрудников. Исследование напряженности иммунитета к кори методом ИФА с использованием тест-системы ВектоКорь-IgG (Вектор-Бест, Россия). Обследованные были разделены на 4 возрастные группы (20–29, 30–39, 40–49 и 50 лет и старше). **Результаты и обсуждение.** Положительный результат исследования на антитела к кори имели 63% обследованных. Наименее защищенными оказались медицинские работники в возрасте до 30 лет, с долей иммунных лиц 30%. В старших возрастных группах доля серопозитивных лиц составила 80,9%. Возраст сотрудников и уровни противокорьевого иммунитета имели высокую корреляцию ($r = 0,72$). Не выявлено статистически значимого влияния на состояние противокорьевого иммунитета профессионального статуса и документально подтвержденной вакцинации.

Выводы. Результаты исследования свидетельствуют о высоком риске распространения кори в медицинских организациях. Наихудшие показатели протективного иммунитета выявлены среди молодых сотрудников. Целесообразно продолжение серологического мониторинга в медицинских организациях, охват вакцинацией серонегативных лиц.

Ключевые слова: корь, иммунитет, вакцинация, антитела, детская больница, серологический мониторинг

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Ткаченко Т. Г., Дмитриев А. В., Гудков Р. А. и др. Оценка состояния противокорьевого иммунитета у сотрудников детской больницы. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2021;20(4): 73–78. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-4-73-78>.

Assessment of the State of Anti-Measles Immunity in Medicine Personnel of a Children's Hospital

TG Tkachenko, AV Dmitriev, RA Gudkov**, NV Fedina

Ryazan state medical University of the Ministry of health of Russia, Ryazan, Russia

Abstract

Relevance The epidemiological disadvantage of measles in developed countries reflects the weakening of herd immunity and is caused, first of all, a change in society's attitude to vaccine prevention and the risks of infectious diseases, which requires a revision of the prevention strategy. **Aim:** assessment of measles immunity in employees of the regional multidisciplinary children's hospital. **Materials & Methods.** 365 employees were examined at the same time in 2019 on the basis of the regional children's hospital. Investigation of the intensity of immunity to measles by ELISA using the VectoKor-IgG test system (Vector-Best, Russia). The surveyed were divided into 4 age groups (20–29, 30–39, 40–49 and 50 years and older). Statistical processing was carried out using the χ^2 test and Spearman's rank correlation. **Results.** 63% of the examined had a protective titer of antibodies. The least protected were medical workers under the age of 40, especially up to 30 years old, with a share of immune persons of 30%. In older age groups, the proportion of seropositive persons was 80.9%. The age of the employees and the levels of measles immunity were highly correlated ($r = 0.72$). There was no statistically significant effect on the state of measles immunity of professional status, the presence of documentary evidence of vaccination. **Conclusions.** Thus, the results of the conducted study indicate a high epidemiological risk of measles in medical institutions and when applying to them. The worst indicators of protective immunity were found among young employees. It is advisable to continue serological monitoring in medical institutions, organized vaccination of seronegative individuals, as well as conduct cooperative research

Keywords: measles, immunity, vaccination antibody titer, children's hospital, serological monitoring

No conflict of interest to declare.

For citation: Tkachenko TG, Dmitriev AV, Gudkov RA et al. Assessment of the state of anti-measles immunity in medicine personnel of a children's hospital. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2021;20(4): 73–78 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-4-73-78>.

*Для переписки: Гудков Роман Анатольевич, к. м. н., доцент, доцент кафедры детских болезней с курсом госпитальной педиатрии Рязанского ГМУ Минздрава России, Россия, 390039, Рязанская область, г. Рязань, ул. Интернациональная, д. 1 «З». +7 (9050 187-37-49, comancherigo@mail.ru). ©Ткаченко Т. Г. и др.

** For correspondence: Gudkov Roman A., Cand. Sci. (Med.), associate Professor of the Department of children's diseases with a course in hospital Pediatrics, Ryazan state medical University, 1 Z, st. International, Ryazan, Ryazan

Введение

В медицинских и социальных организациях отмечается более высокий риск заражения корью. Так, в Москве за 2017 г. вспышки кори регистрировались в 4 стационарах (49 заболевших), а также в социальных организациях для детей (18 заболевших). В 2018 г. случаи кори медицинских работников отмечались в 20 субъектах РФ, 60% (42 человека) заболевших медработников имели сведения о прививках против кори. Из 28 непривитых заболевших 18 не были вакцинированы по медицинским противопоказаниям. Эпидемиологическое расследование вспышек кори в медицинских организациях выявило, что от 23 до 65% контактных сотрудников не имели двукратной вакцинации или документированного прививочного анамнеза. В 2018 г. в стране зарегистрированы заносы коревой инфекции в 113 медицинских организаций, при этом в 39 из них произошло дальнейшее распространение инфекции, в результате чего заболели корью 210 человек (из них 29 медицинских работников). При этом 2891 (12%) из 24 154 контактных с заболевшими не были вакцинированы или не имели документированных сведений [1].

В Рязанской области эпидемиологическая ситуация по кори длительное время была благополучной, с 2003 г. случаев кори среди детей не было, в 2012 г. заболели 2 ребенка, выезжавшие из региона. В 2013 г. и 2014 г. в Рязани были зафиксированы соответственно 30 и 43 случая кори среди мигрирующего непривитого цыганского населения (из них 24 ребенка). В 2017 г. и 2018 г. было по 2 случая кори у взрослых и детей. В феврале 2019 г. в г. Рязань и области зарегистрировано 69 больных корью среди прихожан баптистской церкви, из них 73% – дети, более 10 тыс. человек оказались контактными. Все заболевшие не были вакцинированы.

Для оценки эффективности иммунизации и риска распространения кори проводится мониторинг противокоревой иммунитет в различных группах населения, в том числе среди медицинских работников. В Рязанской области в связи со вспышкой кори было издано постановление «Об усилении мер профилактики кори в Рязанской области» от 8.02.2019 № 4, предписывающее организовать серологическое обследование работников медицинских организаций, не имевших двукратной документированной вакцинации.

Опубликованные исследования указывают на значительную долю серонегативных лиц среди взрослого населения (12–56%), особенно у молодых [2–7]. Так, по данным Республики Татарстан, доля серонегативных лиц среди медицинского персонала одной из больниц достигала 24%, в Пермском крае 13,7% обследованных медработников не имели защитного уровня антител к вирусу кори [8,9]. Исследования Костинова М. П. с соавт.,

проведенные среди работников крупного больничного комплекса мегаполиса, выявили 11,5% серонегативных лиц [10].

Таким образом, несмотря на угрозу распространения кори и потенциальную вовлеченность в эпидемиологический процесс медицинских работников, серологические исследования, проведенные в нескольких регионах РФ, показывают недостаточный и территориально неравномерный уровень иммунной прослойки. Отсутствие связи между состоянием противокоревой иммунитет и документированным прививочным анамнезом свидетельствует в пользу необходимости проведения серологического обследования сотрудников.

Цель настоящей работы – определение противокоревой иммунитет у медицинских работников в зависимости от возраста и прививочного анамнеза.

Материалы и методы

Исследование являлось одноцентровым, ретроспективным, неконтролируемым и не рандомизированным. Размер выборки не рассчитывался, так как в исследование были включены все 365 сотрудников Областной детской клинической больницы им. Н. В. Дмитриевой.

Напряженность иммунитет определяли методом количественного ИФА с использованием тест-системы ВектоКорь-IgG (Вектор-Бест, Россия) в феврале 2019 г. Положительным (серопозитивным) считался результат исследования уровня иммуноглобулинов класса G к вирусу кори не ниже 0,18 МЕ/мл. Сомнительные результаты (0,12–0,18 МЕ/мл) рассматривались как серонегативные. Согласно методическим рекомендациям МУ 3.1.2943-11 «Организация и проведение серологического мониторинга состояния коллективного иммунитет к инфекциям, управляемым средствами специфической профилактики ...» выявление в «индикаторных» группах более 7% серонегативных лиц свидетельствует об эпидемиологическом неблагополучии. В исследование включались лица независимо от вакцинального статуса, а также переболевшие корью.

Выделены четыре возрастные группы: 1-я группа – 20–29 лет (n = 46), 2-я группа – 30–39 лет (n = 65), 3-я группа – 40–49 лет (n = 88) и 4-я группа – старше 50 лет (n = 166). В профессиональном отношении врачи составили 23,8% обследованных (87 человек), средний медицинский персонал – 49,3% (180 человек), технические работники – 26,8% (98 человек). Женщины составили 91,7% от всех обследованных. Медиана возраста всех сотрудников составила 48 лет, врачей – 49 лет, среднего медицинского персонала – 45 лет и технических сотрудников – 59 лет.

Наличие прививки против кори или перенесенного заболевания у медицинского персонала оценивали путем анализа данных санитарных книжек, прививочных сертификатов,

данных о перенесенной кори. Следует учитывать, что в 2012 г. и 2017 г. (соответственно за 2 года и 5 лет до настоящего исследования) в стационаре проводилась организованная вакцинация сотрудников, не имевших защитного уровня противокоревых антител. Данные сотрудники также были включены в настоящее обследование.

Статистическому анализу подвергались показатели уровня антител (МЕ/мл) в изучаемых группах, а также относительные показатели, характеризующие долю серонегативных лиц (%). Статистическая обработка проводилась с использованием программы Microsoft Office Excel (2016). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению, для этого использовался критерий Шапиро-Уилка. Проверка распределения показала, что данные в исследовании не имеют нормального распределения. Поэтому в дальнейшем использовались только методы непараметрической статистики.

Для количественных показателей производилось вычисление медианы, первого и третьего квартиля [Q1; Q3]. Номинальные данные описывались с указанием абсолютных и относительных (%) значений. Сравнение долей изучаемых признаков проводили с помощью статистического критерия χ^2 . Для сравнения независимых совокупностей использовался U-критерий Манна-Уитни. Оценка корреляции проводилась с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Критический уровень значимости при проверке нулевой гипотезы принимали равный 0,05 и менее.

Результаты и обсуждение

Показатели уровня антител имели ненормальное асимметричное распределение. Медиана уровня антител всех обследованных составила 1,81 [0,07; 3,74]. Переболели корью 8 сотрудников (2%), пятеро из них из группы старше 50 лет. Медиана уровня антител у переболевших лиц составил 3,83 МЕ/мл [3,05; 4,02]. Доля иммунных лиц среди всех обследованных составила 63,0%. Минимальная доля иммунных лиц выявлена среди молодых сотрудников: в 1-й и 2-й группах (соответственно 30 и 39%). У обследованных из 3-й и 4-й групп, хотя и были статистически значительно выше (соответственно 72% и 81%; $p = 0,02$), не достигали уровня, необходимого для формирования иммунной прослойки (рис. 1). Медианы уровней противокоревых антител в 1-й и 2-й группах были близки и составили 0,07 МЕ/мл [0,04; 0,41] и 0,079 МЕ/мл [0,05; 0,79] соответственно. Показатели медиан в 3-й и в особенности в 4-й группе оказались статистически значительно выше и составили 1,46 МЕ/мл [0,09; 3,39] ($p = 0,03$) и 3,64 МЕ/мл [1,46; 3,92] ($p = 0,01$) соответственно. Определена прямая корреляция между возрастом сотрудников и уровнем противокорревого иммунитета – $r = 0,72$.

Статистически значимых различий по доле иммунных лиц среди врачей, медицинских сестер и технического персонала (72; 60 и 75%) выявлено не было. Медиана уровня противокоревых антител составил у врачей 1,69 МЕ/мл [0,07; 3,8]; у медсестер – 0,78 МЕ/мл [0,06; 3,64] и у технического персонала – 3,25 МЕ/мл [0,18; 3,84]. В каждой профессиональной группе анализ показателей был проведен среди сотрудников до и после 40 лет. Среди лиц до 40 лет медиана уровня антител составила среди медицинских сестер 0,07 МЕ/мл [0,04; 1,4], среди врачей – 0,41 МЕ/мл [0,05; 3,39] и среди технического персонала – 0,82 МЕ/мл [0,37; 2,73]. Соответствующий показатель среди лиц старше 40 лет в группе медицинских сестер составил 3,2 МЕ/мл [0,53; 3,85], среди врачей – 2,62 МЕ/мл [0,54; 3,9] и среди технического персонала – 3,32 МЕ/мл [0,175; 3,85]. Таким образом, различия медиан уровней антител между профессиональными группами объяснимы их возрастными особенностями (в группе медсестер преобладали лица моложе 40 лет, максимальная доля лиц старше 40 лет была среди технического персонала больницы).

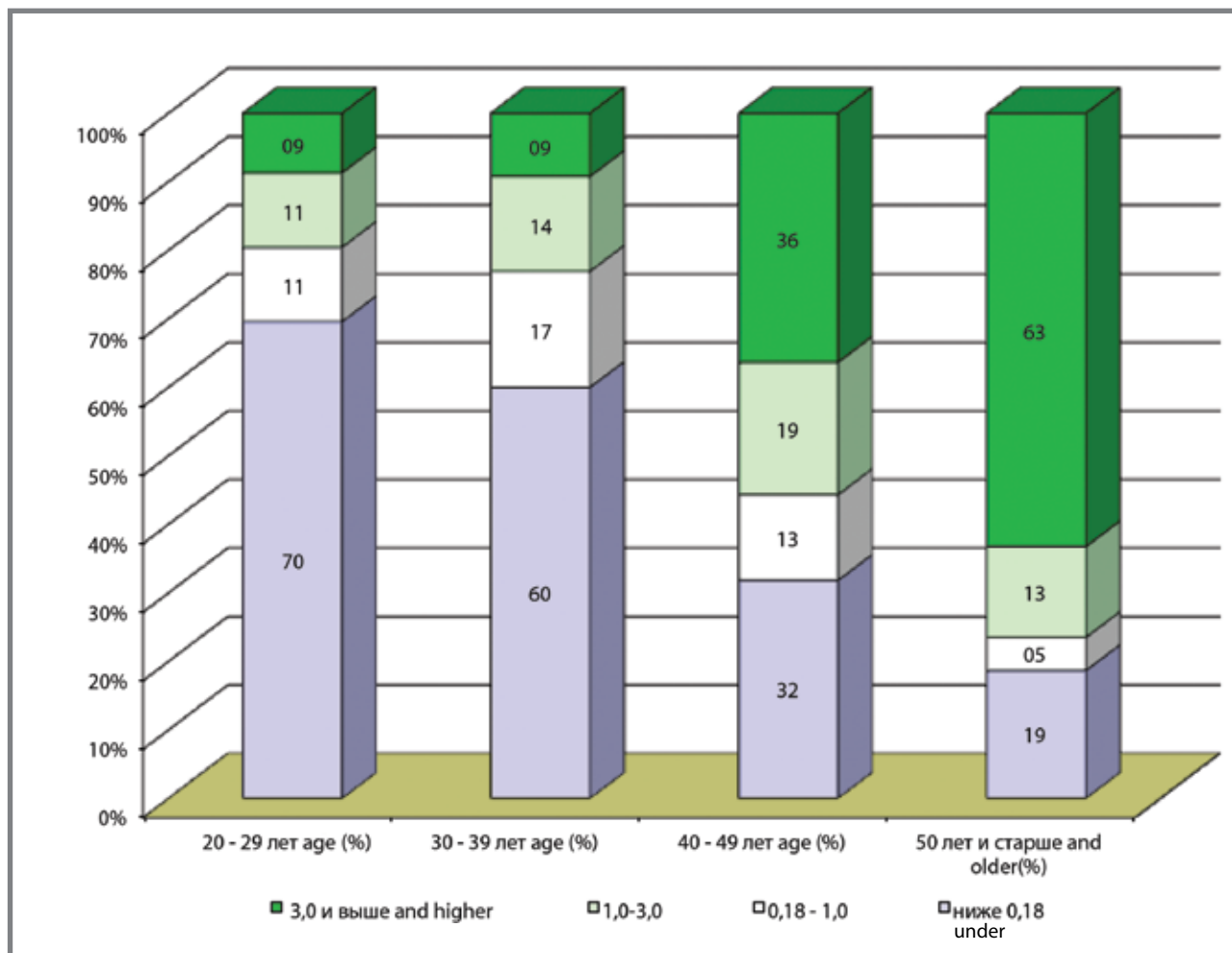
Только 58 обследованных лиц (16,0%) имели документированные сведения о двукратной вакцинации, 172 (47,0%) – только об однократной иммунизации. Данных о вакцинации не представили 135 сотрудников (37,0%). Медиана уровня защитных антител у имевших сведения о вакцинации составила 1,06 МЕ/мл [0,07; 3,62], у не имевших – 2,58 МЕ/мл [0,08; 3,82]. Следует отметить возрастные различия в группах сотрудников, имевших и не имевших данных о вакцинации: наибольшая доля лиц с неизвестным вакцинальным статусом установлена в 3-й и 4-й группах (40 и 42%), наименьшая – в 1-й группе (17%). По уровню антител у имевших и не имевших сведений о вакцинации в разрезе возрастных групп различий не выявлено.

Среди серопозитивных лиц информация об одной прививке имела у 32,9%, о двукратной вакцинации – у 36,7%, не имели данных – 30,4%. Доля серонегативных лиц, однократно и двукратно иммунизированных, составила соответственно 38,6 и 26,3% и у 37,0% прививочный анамнез был неизвестен.

Анализировались данные об уровне противокоревых антител и частоте выявления серонегативных в зависимости от сроков проведения последней вакцинации. Медиана времени с последней вакцинации у сотрудников 3-й и 4-й групп составила 7 лет [3; 10], в 1-й группе – 18 лет [16; 20] ($p = 0,005$). У 39% сотрудников из 1-й группы последняя вакцинация была проведена 20 и более лет назад, у 36% – 10–15 лет назад, у остальных (25%) – менее 10 лет назад. В 3-й и 4-й группах в целом 51% обследованных были привиты в пределах последних 10 лет, еще 19% – в сроки от 11 до 15 лет, 30% – более 15 лет назад. Медиана уровней антител лиц, вакцинированных

Рисунок 1. Распределение обследованных сотрудников различных возрастных групп по уровням противокоревых антител (%)

Figure 1. Distribution of the surveyed employees of different age groups by the titer of anti-measles antibodies (%)



в последние 10 лет, составила 2,66 МЕ/мл [0,1; 3,84], привитых более 10 лет назад – 0,08 МЕ/мл [0,05; 1,11] ($p = 0,05$).

Максимальный уровень антител имели лица, вакцинированные за 2 и 7 лет до настоящего исследования в рамках организованной в стационаре кампании иммунизации ($n = 109$), а также ранее переболевшие ($n = 8$). Медиана уровня антител у организованно вакцинированных составила 2,7 МЕ/мл [0,35; 3,86], у вакцинированных вне стационара – 0,92 МЕ/мл [0,05; 3,68] ($p = 0,11$). Доля серопозитивных среди организованно вакцинированных достигала 75,3%, что статистически значимо выше, чем у привитых вне прививочных кампаний – 51,9% ($p = 0,014$), что может свидетельствовать о недостоверности документального подтверждения прививочного анамнеза.

Проведенное исследование выявило: треть обследованных медицинских работников не имеет противокорьевого иммунитета, что в условиях неблагоприятной ситуации по кори многократно повышает риск распространения инфекции в медицинской организации. Доля серонегативных лиц среди медицинского персонала в нашем

исследовании (37,0%) оказалась выше аналогичного показателя в других регионах (11,5–24%) [8–10].

Выявлена высокая прямая корреляция ($r = 0,72$) между возрастом обследованных и уровнем противокоревых антител, что может быть объяснено поствакцинальным и постинфекционным иммунитетом у лиц старшего возраста. Наименее защищенной категорией оказались сотрудники в возрасте до 40 лет, особенно до 30 лет, среди которых доля неиммунных лиц составила 60 и 70% соответственно. Следует учитывать, что именно эти сотрудники являются наиболее мобильной и потенциально контактирующей группой.

В качестве причин выявленных различий должны быть рассмотрены несколько потенциальных факторов: наличие и качество полученной ранее вакцинации и ревакцинации; повышенная вероятность заболеть корью; время, прошедшее с последней иммунизации; достоверность представленной об иммунизации информации, изменение в состоянии здоровья и иммунитета. Отсутствие протективного иммунитета у молодых и лиц среднего возраста, большинство из которых имели

сведения о вакцинации и ревакцинации, может свидетельствовать либо о естественном снижении поствакцинального иммунитета при отсутствии бустер-эффекта, либо о нарушениях в процессе вакцинации или о недостоверности представленной документации. Действительно, большинство молодых сотрудников получили последнюю иммунизацию 15–20 лет назад. Однако это не объясняет лучших показателей у сотрудников старше 40 лет.

Высокая доля иммунных лиц старшего возраста обусловлена, вероятно, относительно недавно проведенной организованной вакцинацией. Так, в 3-й и 4-й группах 50,7% обследованных было привито в пределах последних 10 лет, еще 19,3% – в сроки от 11 до 15 лет с сохранением протективного уровня антител. Во всех возрастных группах доля лиц, имеющих антитела к кори, выше среди организованно привитых в сравнении с вакцинированными вне стационара (75,3 и 60,4%), что свидетельствует об эффективности подобных компаний. Отсутствие антител к кори у 24% организованно привитых лиц всех возрастных групп вызывает вопросы, однако не расходится с данными других авторов [4,6,11].

Высокая доля серопозитивных сотрудников, не представивших данных о вакцинации, объясняется преобладанием среди них лиц старше 40 лет. Однако, с учетом возраста, отсутствие антител или их содержание на среднем уровне не зависели от наличия данных о вакцинации, что согласуется с данными литературы [12]. Таким образом, наличие отметки о полученной в срок вакцинации не гарантирует наличия защитного иммунитета и фактически проведенную вакцинацию. С другой стороны, отсутствие информации о состоянии противокорревого иммунитета не позволяет отнести сотрудника к группе риска. Ограничением исследования следует признать достаточно небольшой размер выборки.

Заключение

Результаты работы позволяют сделать следующие выводы:

1. Положительные результаты исследования антител против кори имеют 63,0% обследованных сотрудников стационара, что не позволяет говорить о наличии коллективного иммунитета, достаточного для предупреждения распространения инфекции и представляет высокий эпидемиологический риск.
2. Уровень защитных антител в целом коррелирует с возрастом, доля иммунных лиц минимальна среди сотрудников младше 30 лет (30%) и максимальна среди сотрудников старше 50 лет (81%).
3. Отсутствие документированного прививочного анамнеза у 37,0% обследованных, а также несоответствие уровня антител предоставленным сведениям о вакцинации, ставят под сомнение ценность данной информации и делают целесообразным проведение серологического обследования сотрудников медицинских учреждений. Организованная вакцинация в ЛПУ имеет преимущества: одномоментное исследование, удобство для сотрудников, лучшая управляемость и контролируемость. Перспективно введение практики серологического обследования и вакцинации при оформлении на работу новых сотрудников.

В заключение необходимо отметить, что к результатам иммунологических исследований следует относиться с определённой осторожностью. Следует учитывать, что концентрация антител, индуцированная вакциной, со временем снижается и может быть неопределяемой, иммунологическая память сохраняется, и большинство вакцинированных лиц вслед за воздействием на них вируса кори вырабатывают защитный иммунный ответ. Проведенное исследование показывает необходимость продолжить изучение состояния специфического иммунитета к вирусу кори в других медицинских учреждениях, сделав выборку более репрезентативной. Поскольку результаты ИФА зависят от чувствительности и специфичности тест-систем, целесообразно серонегативные результаты для достоверности проверять в других тест-системах.

Литература

1. Об эпидемиологической ситуации по кори и краснухе в 2018 году. Роспотребнадзор. Письмо от 30 июля 2019 года N 02/10901-2019-32 Доступно на: https://www.rosotrebнадзор.ru/deyatnost/epidemiological-surveillance/?ELEMENT_ID=12345 Ссылка активна на: 31.05.2020.
2. Юревич М. А., Никитюк Н. Ф. Результаты изучения противокорревого иммунитета среди военнослужащих. Вестник ОГУ. 2007. №12, С. 18–23.
3. Сылка О. И., Харсеева Г. Г., Леонова И. А. Напряженность иммунитета к вирусу кори у населения г. Ростова-на-Дону. Журнал фундаментальной медицины и биологии. 2013. №1, С. 41–43.
4. Топтыгина А. П., Клыкова Т. Г., Смердова М. А. и др. Оценка напряженности популяционного иммунитета к вирусам кори, краснухи, эпидемического паротита и ветряной оспы у здоровых взрослых. Российский медицинский журнал. 2019. №3, С. 36–39.
5. Топтыгина А. П., Смердова М. А., Наумова М. А. и др. Влияние особенностей популяционного иммунитета на структуру заболеваемости корью и краснухой. Инфекция и иммунитет. 2018. Т.8, №3, С. 341–348. doi: 10.15789/2220-7619-20183-341-348.
6. Русакова Е. В., Семенко Т. А., Ноздрачева А. В. Значение серологического контроля в системе эпидемиологического надзора за корью на современном этапе ее ликвидации. Современная иммунопрофилактика: вызовы, возможности, перспективы: Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием (Москва, 17–18 октября 2019 г). ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора. 2019, С. 44. Доступно на: http://www.crie.ru/conf5/2019.10.28.thesis_conf.pdf. Ссылка активна на 31.05.2020.
7. Казаева О. В., Форостов С. Д. Особенности коллективного иммунитета к коревой инфекции в учреждениях пенитенциарной системы по результатам серологического мониторинга. Наука молодых. 2013. №3, С. 68–70. Доступно на: http://naukamolod.rzgtmu.ru/uploads/art/art75_9e28f6.pdf. Ссылка активна на 31.05.2020.
8. Авдонина Л. Г., Патышина М. А., Исаева Г. Ш. и др. Коллективный иммунитет к вирусу кори у медицинских работников и студентов медицинских колледжей в республике Татарстан. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2019;18(1):43–49. doi: 10.31631/2073-3046-2019-18-1-43-49.
9. Сармометов Е. В., Мокова Н. М., Вольдшмидт Н. Б. и др. Оценка напряженности противокорревого иммунитета у медицинских работников г. Перми. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2011;59(4):45–48.
10. Костинов М. П., Филатов Н. Н., Журавлев П. И. и др. Возрастные особенности иммунитета к вирусу кори у работников крупного больничного комплекса мегаполиса. Пульмонология. 2018. Т.28, №6, С. 701–707. doi: 10.18093/08690189-2018-28-6-701-707.

11. Ноздрачева А. В., Семененко Т. А. Состояние популяционного иммунитета к кори в России: систематический обзор и метаанализ эпидемиологических исследований. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2020. Т.97 (5). <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2020-97-5-7>
12. Любимова А. В., Злоказов М. Д., Иванова Л. А. и др. Состояние иммунитета к вирусу кори среди различных групп населения. Инфекция и иммунитет. 2021;11(3):577–584. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-ITM-1139>.

References

1. O zaboлеваemosti kor`yu i dopolnitel`ny`kh merakh profilaktiki Rospotrebnadzor. 8 fevralya 2018 g. N 01/1730-2018-32. Available at: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71779732/> Accessed: 31.05.2020. (In Russ.).
2. Yurevich MA, Nikityuk NF. Rezul`taty` izucheniya protivokorevogo immuniteta sredi voennosluzhashchikh. Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta, 2007; 12: 18–23 (In Russ.).
3. Sylka OI, Kharseeva GG, Leonova IA. Immunity stress for measles vires in the population of Rostov-on-don. Zhurnal fundamental`noj mediciny` i biologii. 2013; 1: 41–43 (In Russ.).
4. Toptygina AP, Klykova TG, Smerdova MA, et al. Herd immunity to measles, rubella, mumps, and chickenpox in healthy adults. RMJ. 2019;3:36–39 (In Russ.).
5. Toptygina AP, Smerdova MA, Naumova MA, et al. Influence of population immunity peculiarities on the structure of measles and rubella prevalence. Russian Journal of Infection and Immunity. 2018; 8(3): 341–348 (In Russ.). doi: 10.15789/2220-7619-20183-341-348.
6. Rusakova EV, Semenenko TA, Nozdracheva AV. Znachenie serologicheskogo kontrolya v sisteme e`pidemiologicheskogo nadzora za kor`yu na sovremennom e`tape ee likvidaczii. Sovremennaya immunoprofilaktika: vy`zovy`, vozmozhnosti, perspektivy`. Vserossiyskaya nauchno-prakticheskaya konferenciya s mezhdunarodny`m uchastiem (Moscow, 17–18 Oct. 2019). Central Research Institute of Epidemiology. 2019. P. 44 (In Russ.). Available at: http://www.crie.ru/conf5/2019.10.28.thesis_conf.pdf. Accessed: 31.05.2020 (In Russ.).
7. Kazaeva OV, Forostov DS. Features of immunity to measles infection in the penitentiary system by the results of serological monitoring. Nauka molody`x Eruditio Juvenium. 2013;3:68–70 (In Russ.). Available at: http://naukamolod.rzgm.ru/uploads/art/art75_9e28f6.pdf. Accessed: 31.05.2020.
8. Avdonina LG, Patyashina MA, Isaeva GSh, et al. Collective Immunity to Virus Measles of Medical Workers and Students of Medical Colleges in the Republic of Tatarstan. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2019; 18 (1):43–49 (In Russ.). doi: 10.31631/2073-3046-2019-18-1-43-49.
9. Sarmometov EV, Mokova NM, Voldshmid NB, et al. Evaluation of Measles Immunity Intensity among Medical Workers in the City of Perm. Ėpidemiologiya i vakcinoprofilaktika. 2011; 4(59):45–48 (In Russ.).
10. Kostinov MP, Filatov NN, Zhuravlev PI, et al. Ge-related immune response to masles virus in staff of a large city hospital. Pul`monologiya. 2018;28(6):701–707 (In Russ.). DOI: 10.18093/08690189-2018-28-6-701-707.
11. Nozdracheva AV, Semenenko TA. The status of herd immunity to measles in Russia: A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology (In Russ.). <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2020-97-5-7>.
12. Liubimova AV., Zlokazov M.D., Ivanova L.A., et al. Immunity measles virus in diverse population groups. Russian Journal of Infection and Immunity. 2021;11(3):577–584 (In Russ.). <https://doi.org/10.15789/2220-7619-ITM-1139>.

Об авторах

- **Татьяна Георгиевна Ткаченко** – к. м. н., доцент кафедры детских болезней с курсом госпитальной педиатрии Рязанского ГМУ. t.g.tkachenko@mail.ru. SPIN 3709-5363, ORCID ID 0000-0002-0121-4495.
- **Андрей Владимирович Дмитриев** – д. м. н., доцент, заведующий кафедрой детских болезней с курсом госпитальной педиатрии Рязанского ГМУ, 390023, г. Рязань, ул. Высоковольная, д. 9. +7 (910) 505-20-50, aakavd@yandex.ru. SPIN 9059-2164, ORCID ID 0000-0002-8202-3876.
- **Роман Анатольевич Гудков** – к. м. н., доцент, доцент кафедры детских болезней с курсом госпитальной педиатрии Рязанского ГМУ. +7 (905) 187-37-49, comancher@mail.ru. SPIN 3065-4800, ORCID ID 0000-0002-4060-9692.
- **Наталья Васильевна Федина** – к. м. н., доцент кафедры детских болезней с курсом госпитальной педиатрии Рязанского ГМУ. k2ataka@mail.ru. SPIN 2128-5240, ORCID ID 0000-0001-6307-7249.

Поступила: 4.02.2021. **Принята к печати:** 27.07.2021.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Tatiana G. Tkachenko** – Cand. Sci. (Med.), associate Professor of the Department of children's diseases with a course in hospital Pediatrics of Ryazan State Medical University. t.g.tkachenko@mail.ru. SPIN 3709-5363, ORCID ID 0000-0002-0121-4495.
- **Andrey V. Dmitriev** – Dr. Sci. (Med.), associate Professor, Head of the Department of children's diseases with the course of hospital Pediatrics of Ryazan State Medical University, 9, Visokovoltnay str., Ryazan, 390023, Russia. +7 (910) 505-20-50, aakavd@yandex.ru. SPIN 9059-2164, ORCID ID 0000-0002-8202-3876.
- **Roman A. Gudkov** – Cand. Sci. (Med.), associate Professor of the Department of children's diseases with a course in hospital Pediatrics of Ryazan State Medical University. comancher@mail.ru. SPIN 3065-4800, ORCID ID 0000-0002-4060-9692.
- **Natalya V. Fedina** – Cand. Sci. (Med.), associate Professor of the Department of children's diseases with a course in hospital Pediatrics of Ryazan State Medical University. k2ataka@mail.ru. SPIN 2128-5240, ORCID ID 0000-0001-6307-7249.

Received: 4.02.2021. **Accepted:** 27.07.2021.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-4-79-88>

Характеристика эпидемического процесса кори в Кыргызской Республике

М. С. Ниязалиева¹, О. В. Цвиркун^{*2,3}, В. С. Тойгомбаева¹, И. Ш. Альджамбаева¹, Г. С. Ишенанысова⁴, Р. А. Фролов², Г. С. Даданова⁴

¹ Кыргызская Государственная медицинская Академия им. И. К. Ахунбаева, г. Бишкек

² ФБУН «Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г. Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Москва

³ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

⁴ Республиканский Центр иммунопрофилактики Министерства здравоохранения и социального развития Кыргызской Республики, г. Бишкек

Резюме

Актуальность. В Кыргызской Республике программа элиминации кори и краснухи реализуется в соответствии со стратегией ВОЗ в течение 20 лет. Иммунизация детей против кори осуществляется по схеме: первая прививка в возрасте 12 месяцев, вторая – в 6 лет. Кроме того, регулярно проводятся «подчищающие» кампании. Несмотря на высокий охват прививками, как первой, так и второй, имеют место эпидемические подъемы инфекции, достигающие в 2018 г. – 15,9 на 100 тыс. населения, в 2019 г. – 36,4 и 2020 г. – 11,2 на 100 тыс. населения. В годы последних эпидемических подъемов выявлена высокая заболеваемость среди детей младшего возраста. Сложившаяся в последние годы эпидемиологическая ситуация по кори обусловила необходимость изучения состояния специфического противокорьевого иммунитета в разных возрастных группах для определения уязвимой группы населения и оценки качества прививочной работы. **Цель работы** – оценить эпидемический процесс кори и состояние специфического иммунитета у населения Кыргызской Республики для выявления групп высокого риска инфицирования. **Материалы и методы.** В ходе выполнения работы использовались описательно-оценочный и аналитический эпидемиологические методы исследования. Материалом служили данные статистической отчетности о заболеваемости корью с 1987 г. по 2020 г. и 568 проб сывороток крови, отобранных у жителей г. Бишкек и Жалал-Абатской области в следующих индикаторных возрастных группах: 1–4 лет ($n = 122$), 5–9 лет ($n = 108$), 10–14 лет ($n = 114$), 15–19 лет ($n = 77$), 20–29 лет ($n = 103$), 30 лет и старше ($n = 44$). Уровень противокоревых антител определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с применением тест-системы ВектоКорь-IgG производства ВЕКТОР БЕСТ, Россия. **Результаты и обсуждение.** Внедрение специфической профилактики кори привело к снижению заболеваемости корью в среднем в 15 раз, сократилась летальность, однако несмотря на эффективность вакцинации сохранились циклические подъемы инфекции, сезонность во внутригодовой динамике, чаще стали болеть дети школьного возраста. Для изменения ситуации, в том числе в целях устранения первичных поствакцинальных неудач, в 1986 г. в Календарь прививок была введена вторая прививка детям 6 лет, которая привела к снижению заболеваемости до единичных случаев, а в некоторые годы к полному отсутствию случаев кори. Однако в 2018 г. завоз кори из приграничных стран привел к эпидемической вспышке с числом заболевших 1004. Показатель заболеваемости вырос с 0,1 (2017 г.) до 15,9 на 100 тыс. населения (2018 г.). На субнациональном уровне была проведена «подчищающая» кампания вакцинации среди детей двух–пяти лет. Однако из-за недостатка вакцины целевая группа была охвачена менее чем на 50%, и рост заболеваемости корью в 2019 г. продолжился и достиг 36,4 на 100 тыс. населения. Некоторое снижение заболеваемости корью намечилось в 2020 г., когда было зарегистрировано 733 случая (2377 человек в 2019 г.). Среди заболевших преобладали дети до года – 43,3% (2019 г.) и 52,7% (2020 г.), не привитые по возрасту. На втором месте по значимости стояла возрастная группа детей одного–четырех лет, экстенсивный показатель заболеваемости которой составил 29,5% (2019 г.) и 39,3% (2020 г.). Данные серологических исследований подтвердили формирование группы высокого риска инфицирования корью среди детей дошкольного возраста, где доля серонегативных составила 36%. Вероятно это связано не столько с поствакцинальными неудачами, сколько с высокой долей не привитых по разным причинам обследованных детей. Подтверждает эту гипотезу высокий процент непривитых детей данного возраста в структуре заболевших. Все это ставит под сомнение официальные данные охвата профилактическими прививками детей этого возраста (95,7%) и свидетельствует о накоплении чувствительных к кори контингентов. Результаты наших исследований согласуются с данными, полученными другими исследователями. **Заключение.** Анализ показал необходимость проведения регулярного мониторинга организации прививочного дела для контроля достоверного учета подлежащего иммунизации детского контингента на основе переписи населения, а также выявления обоснованности медицинских отводов. Для

* Для переписки: Цвиркун Ольга Валентиновна, д. м. н., руководитель эпидемиологического отдела Московского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Г. Н. Габричевского, доцент кафедры инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии Университета дружбы народов. 125212, Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10. +7 (495) 452-18-09, info@gabrich.com. ©Ниязалиева М. С. и др.

предупреждения роста отказов от прививок целесообразно расширить формы работы с населением для формирования приверженности к вакцинации. Полагаем, что в комплексе это позволит повысить реальный охват прививками против кори детей, снизит число источников инфекции и опосредованно снизит риск инфицирования детей первого года жизни.

Ключевые слова: эпидемический процесс, корь, заболеваемость, эпидемиологический подъем, иммунизация, поствакцинальный иммунитет
Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Ниязалиева М. С., Цвиркун О. В., Тойгомбаева В. С. и др. Характеристика эпидемического процесса кори в Кыргызской Республике. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2021;20(4):79–88. <https://doi:10.31631/2073-3046-2021-20-4-79-88>.

The Characteristic of Measles Epidemic Process in Kyrgyz Republic

MS Niiazalieva¹, OV Tsvirkun^{**2,3}, VS Toygombaeva¹, ISh Aldjambaeva¹, GS Ishenapysova⁴, RA Frolov², GS Dadanova⁴

¹I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy, Bishkek, Kyrgyz Republic

²G.N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology, Russia, Moscow

³People's Friendship University, Russia, Moscow

⁴Republican Center for Immunoprophylaxis of the Ministry of Health and Social Development of the Kyrgyz Republic, Bishkek, Kyrgyz Republic

Abstract

Relevance. In the Kyrgyz Republic, the measles and rubella elimination program has been implemented in accordance with the strategy of the World Health Organization (WHO) for 20 years, which uses a two-fold immunization tactic against measles at the age of 12 months and 6 years, which is complemented by clean-up campaigns. Despite the high coverage of vaccinations with both the first and second doses, there are epidemic rises in infection, reaching in 2018 (15.9), 2019 (36.4) and 2020 (11.2) per one hundred thousand population. In the years of recent epidemic ups, a high incidence among young children revealed. The epidemiological situation with measles that has developed in recent years has made it necessary to study the state of specific measles immunity in different age groups, to determine the vulnerable population group and assess the quality of vaccination work. **The aim of the work:** to assess the epidemic process of measles at the present stage and the state of specific immunity in the population of the Kyrgyz Republic to identify groups at high risk of infection. **Materials and methods.** In the course of the work, descriptive-evaluative and analytical epidemiological research methods are used. The materials are statistical reporting data on the incidence of measles from 1987 to 2020 and 568 blood serum samples taken from residents of Bishkek and Jalal-Abat region in the following indicator age groups: 1-4 years old $n = 122$; 5-9 years old $n = 108$; 10-14 years old $n = 114$; 15-19 years old $n = 77$; 20-29 years old $n = 103$; 30 years and older $n = 44$. The level of anti-measles antibodies is determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using the VectorMeasles-IgG test system manufactured by VEKTOR BEST, Russia. The method of retrospective analysis of the incidence of measles in the Kyrgyz Republic in long-term dynamics, by age groups, according to vaccination history is used. The method of retrospective analysis of the incidence of measles in the Kyrgyz Republic in long-term dynamics, by age groups, according to vaccination history is used. The data obtained statistically processed using the Excel program. The critical level of significance is $p = 0.05$. Descriptive statistics – mean and standard error of the mean (data are presented as $M \pm m$) for quantitative variables, for qualitative variables – determination of proportion. **Results and Discussions.** The introduction of specific prophylaxis of measles led to decrease the incidence of measles, 15 times on average, mortality also decreased, however, despite the effectiveness of vaccination, cyclical increases in infection persisted, seasonality in intra-annual dynamics, school-age children began to get sick more often. To change the situation, including in order eliminating primary post-vaccination failures, in 1986 a second dose of vaccine introduced into the vaccination schedule for children 6 years old, which led to decrease the incidence to single case and in some years to the complete absence of measles cases. However, in 2018, the importation of measles from bordering countries led to an epidemic outbreak with the number of cases of 1004. The incidence rate increased from 0.1 in 2017 to 15.9 per 100 thousand population in 2018. At the subnational level, a clean-up campaign carried out among children aged two to five years. However, due to the lack of vaccine, the target group covered less than 50% and the increase in the incidence of measles in 2019 continued to 2377 people (36.4 per 100 thousand population). A slight decrease in the incidence of measles outlined in 2020, when 733 cases were registered. The highest percentage of cases is among children under one year old, 43.3% (2019) and 52.7% (2020), who are not vaccinated by age. In second place in importance is the age group of children from one to four years old, an extensive incidence rate is 29.5% (2019) and 39.3% (2020). The data of serological studies confirmed the formation of a high-risk group for measles infection among preschool children, where the proportion of seronegatives is 36%; this is probably due to not post-vaccination failures, but rather to a high proportion of children who are not vaccinated for various reasons. This hypothesis confirmed by the high percentage of unvaccinated children of this age in the structure of the sick individuals. All this casts doubt on the official data on the coverage of children of this age with preventive vaccinations (95.7%) and indicates the accumulation of contingents susceptible to measles. The results of our research are consistent with the data obtained by other researchers. **Conclusion.** The analysis showed the need for regular monitoring of the organization

** For correspondence: Tsvirkun Olga V., Dr. Sci. (Med.), Head of the Epidemiological Department G. N. Gabrichevsky research Institute for epidemiology and Microbiology; Associate Professor at the Chair of Infectious Diseases with Courses in Epidemiology and Phthisiology of People's Friendship University, 10, Admiral Makarov str., Moscow, 125212, Russia. +7 (495) 452-18-09, info@gabrich.com. ©Niiazalieva MS et al.

of the vaccination work to control the reliable accounting of the child contingent needed to immunization, based on the population census, as well as to identify the validity of medical withdrawals. To prevent the growth of refusals from vaccinations, it is advisable to expand the forms of work with the population to develop commitment to vaccination. We believe that in combination, this will increase the real coverage of measles vaccinations for children, reduce the number of sources of infection and indirectly reduce the risk of infection in children of the first year of life.

Key words: epidemic process, measles, morbidity, epidemiologic rise, immunization, post-vaccination immunity

No conflict of interest to declare.

For citation: Niiazalieva MS, Tsvirkun OV, Toygombaeva VS, et al. The characteristic of measles epidemic process in Kyrgyz Republic. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2021;20(4): 79–88 (In Russ.). [https://doi: 10.31631/2073-3046-2021-20-4-79-88](https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-4-79-88).

Введение

Проблема кори в мире сохраняет свою актуальность из-за регистрации вспышек заболевания и летальных случаев в странах с нестабильной реализацией программы элиминации кори и краснухи. Более 3000 случаев заболевания корью было зарегистрировано в 2020 г. в Индии, Узбекистане, Филиппинах; более 2000 случаев – в Бангладеш, Казахстане [1]. Неблагоприятная ситуация по кори во многих странах мира свидетельствует о сохранении высокого риска распространения инфекции.

В Кыргызской Республике программа элиминации кори и краснухи реализуется в соответствии со стратегией ВОЗ в течение 20 лет [2,3]. Основными условиями для достижения поставленной в программе цели являются поддержание охвата прививками против кори населения на уровне не менее 95% и осуществление качественного эпидемиологического надзора.

Республика располагается в Средней Азии, граничит с Казахстаном, Узбекистаном, Таджикистаном и Китаем. Общая численность населения 6,5 млн человек, из них детей – 1,9 млн. Ежегодно рождается 150–170 тыс. младенцев. В соответствии с административным делением насчитывается 6 областей и 2 города республиканского значения – г. Бишкек и г. Ош. Самыми крупными по численности населения являются Ошская область (более одного млн человек), Жалал-Абадская область (0,97 млн человек), г. Бишкек (0,8 млн человек).

В республике применяется двукратная тактика вакцинации против кори – в 12 месяцев и в 6 лет, которая дополняется «подчищающими» кампаниями. Последние кампании были оперативно организованы Министерством здравоохранения и социального развития Кыргызской Республики (МЗиСР КР) и Республиканским Центром иммунопрофилактики МЗиСР КР во время вспышек в 2015 г. (прививали против кори контингент в возрасте 1–20 лет), и в 2018 г. – эпидемически значимый контингент детей в возрасте 2–5 лет. Для купирования эпидемического подъема заболеваемости корью в 2019 г. в соответствии приказом МЗиСР КР № 19 от 17.01.2020 г. по республике также была начата «подчищающая» кампания иммунизации живой коревой вакциной (ЖКВ) в группах высокого

риска инфицирования (медицинские и технические работники стационаров и первичной медико-санитарной помощи без ограничения возраста, студенты медицинских вузов и колледжей) и контактных лиц. За 5 недель по республике привито 42 448 человек. Всего во время кампаний было привито более 2 млн человек. Среди взрослого населения обязательным прививкам подлежали медицинские работники до 60 лет и студенты медицинских образовательных учреждений.

В очагах кори предусмотрена вакцинация детей, не привитых тривакциной КПК (корь – паротит – краснуха) до 10 летнего возраста, в то же время привитых лиц всех возрастов из числа контактных в очаге иммунизируют дивакциной КК (корь-краснуха).

Проводимые «подчищающие» кампании вакцинации, несомненно, отражаются на уровне заболеваемости коревой инфекцией среди населения страны, но эффект от этих кампаний непродолжителен и при завозе вируса все еще сохраняется риск развития эпидемических подъемов, что, вероятно, объясняется сохранением восприимчивых слоев населения. Последний раз серологические исследования (в реакции пассивной гемагглютинации состояния противокоревой иммунитета в республике проводились в 1997–1998 гг. при обследовании детей до года и беременных женщин [4]. Сложившаяся в последние годы эпидемиологическая ситуация по кори обусловила необходимость изучения состояния специфического противокоревой иммунитета в разных возрастных группах для определения уязвимой группы населения и оценки качества прививочной работы.

Цель данного исследования – оценить эпидемический процесс кори на современном этапе и состояние специфического иммунитета у населения КР для выявления групп высокого риска инфицирования.

Материалы и методы

В ходе выполнения работы использовались описательно-оценочный и аналитический эпидемиологические методы исследования. Проводился ретроспективный анализ заболеваемости корью в Кыргызской Республике в многолетней

Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

динамике по возрастным группам и по прививочному анамнезу.

Материалом служили данные статистической отчетности о заболеваемости корью с 1987 г. по 2020 г. и 568 проб сывороток крови, отобранных у жителей г. Бишкек и Жалал-Абатской области в следующих индикаторных возрастных группах: 1–4 лет (n = 122), 5– 9 лет (n = 108), 10–14 лет (n = 114), 15–19 лет (n = 77), 20–29 лет (n = 103), 30 лет и старше (n = 44).

Отбор лиц для скринингового серологического исследования проводили без учета гендерных различий и прививочного статуса, в возрастном диапазоне от одного года до 39 лет. Уровень противокоревых антител определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с применением тест-системы ВектоКорь-IgG производства ВЕКТОР БЕСТ, Россия. Исследовано 568 сывороток лиц индикаторных возрастных групп, из которых 368 были протестированы в лаборатории межотраслевого учебно-научного центра (МУНЦ) на базе Кыргызской государственной медицинской академии им. И. К. Ахунбаева и 200 – в лаборатории ФБУН «Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора. Серонегативные к вирусу кори сыворотки подвергались повторному исследованию тест-системой «Эколаб», Россия.

Учет полученных результатов проводили согласно прилагаемой инструкции. Результат считался отрицательным, если концентрация IgG к вирусу кори была $\leq 0,12$ МЕ/мл, сомнительным – от 0,12 до 0,18 МЕ/мл и положительным – $\geq 0,18$ МЕ/мл. При интерпретации результатов сомнительные результаты расценивались как слабоположительные.

Полученные данные статистически обработаны при помощи программы Excel. Критический уровень значимости $p = 0,05$. Описательная статистика – средняя и стандартная ошибка средней (данные представлены в виде $M \pm m$) для количественных переменных, для качественных переменных - определение долей. Доверительные границы показателя определялись стандартной ошибкой средней (m):

$$m = \pm \sqrt{P \cdot q / n}$$

где P – экстенсивный показатель,
q = 100-P,
n – число наблюдений.

95% доверительный интервал [ДИ] рассчитывался по методу Клоппера-Пирсона:

$$m = \pm 1,96 \sqrt{(P \cdot q) / n}$$

Достоверность различий (t) – критерий Стьюдента рассчитывался по формуле:

$$t = \frac{P_1 - P_2}{m_D}$$

где P_1 и P_2 – выборочные показатели,
 m_D – средняя ошибка разности показателя.

$$m_D = \pm \sqrt{m_1 + m_2}$$

Различия считались существенными, если t больше 2,0.

Результаты и обсуждение

До введения массовой вакцинопрофилактики в Кыргызской Республике заболеваемость корью регистрировалась на уровне 667,4 (1954 г.) – 1747,7 (1960 г.) на 100 тыс. населения [5]. В связи с высоким распространением кори в 1968 г. была внедрена иммунизация живой коревой вакциной Л-16 в возрасте 12 месяцев. Применение специфической профилактики привело к снижению заболеваемости в среднем в 15 раз, снизилась летальность, однако несмотря на эффективность вакцинации сохранились циклические подъемы заболеваемости, сезонность во внутригодовой динамике, чаще стали болеть дети школьного возраста. Для изменения ситуации в 1986 г. в Национальный календарь прививок была введена вторая прививка детям 6 лет, что привело к снижению заболеваемости до единичных случаев, а в некоторые годы – и к полному ее отсутствию (рис. 1).

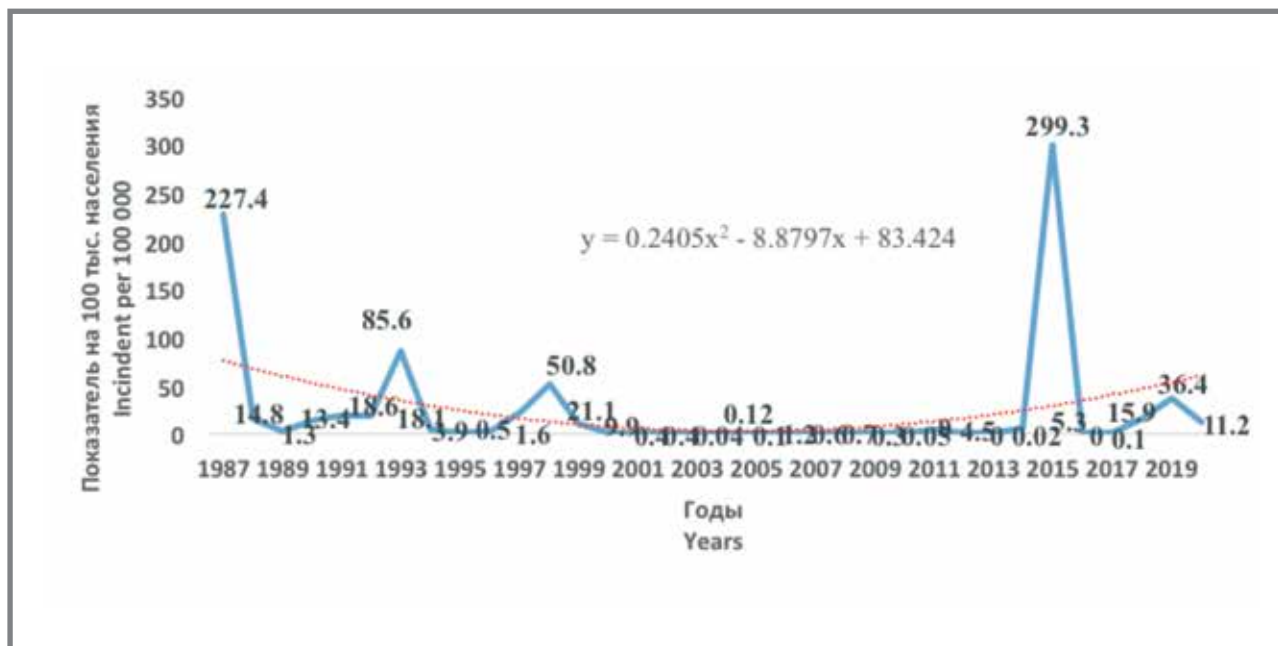
На эпидемический процесс кори существенное влияние оказывает интенсивная внутренняя и международная миграция, способствующая быстрому распространению вируса кори.

Так, в 2014 г. в Кыргызстане вирус кори был импортирован с территорий приграничных районов Казахстана и Узбекистана, что стало причиной возникновения локальных вспышек, главным образом среди непривитых лиц Чуйской области и мигрирующего населения в пригородах г. Бишкек [6]. Несмотря на проводимые профилактические мероприятия, в 2015 г. в стране в 56,5 раз по сравнению с 2014 г. повысилась заболеваемость корью (299,3 на 100 тыс. населения). Для прекращения дальнейшего распространения инфекции вначале стали прививать детей в возрасте от 9 месяцев до 9 лет, а затем во время проведения национальных дней иммунизации (с 12 по 23 мая 2015 г.) прививками были охвачены лица в возрасте от одного года до 20 лет [7]. Всего было привито более 1,6 млн человек.

Применение «подчищающей иммунизации» в 2016 г. и 2017 г. способствовало значительному снижению заболеваемости до спорадических случаев. Однако в 2018 г. завоз кори с приграничных стран привел к новой эпидемической вспышке с числом заболевших 1004 человека. Показатель заболеваемости вырос с 0,1 (2017 г.) до 15,9 на 100 тыс. населения (2018 г.). На субнациональном уровне была проведена «подчищающая» кампания среди детей двух–пяти лет. Однако из-за недостатка вакцины целевая группа была охвачена прививками менее чем на 50%, и рост заболеваемости корью в 2019 г. продолжился до 36,4 на 100 тыс. населения (2377 человек). Некоторое снижение

Рисунок 1. Заболеваемость корью в Кыргызской Республике в 1987–2020 годах

Figure 1. The incidence of measles in Kyrgyz Republic during 1987–2020



заболеваемости корью наметилось в 2020 г., когда было зарегистрировано 733 случая.

Во внутригодовой динамике заболеваемости корью благодаря специфической профилактике отмечается снижение влияния сезонных факторов: длительность сезонного подъема заболеваемости колеблется от 1 до 7 месяцев, в этот период заболело от 54,4 до 96,3% от числа зарегистрированных за год, в течение года могло наблюдаться два подъема заболеваемости в результате формирования локальных вспышек. Все это положительно характеризует популяционный иммунитет к кори.

На долю заболевших детей до года приходилось 43,3% (2019 г.) и 52,7% (2020 г.), не привитых по возрасту, на возрастную группу 2–4 года – 29,5% (2019 г.) и 39,3% (2020 г.).

В вышеуказанные годы эпидемических подъемов (2018 г., 2019 г.) регистрировались очаги разной степени интенсивности, в том числе внутрибольничные. В 2018 г. было выявлено 134 очага, из которых 107 являлись внутрибольничными с числом пострадавших 534. Однако в 2019 г. число внутрибольничных очагов увеличивается до 144 (заболело 788 детей и взрослых). Особенностью внутрибольничных очагов явилось активное вовлечение в эпидемический процесс детей первого года жизни, не подлежащих вакцинации по возрасту. Тенденция увеличения числа очагов нозокомиальной кори с вовлечением преимущественно непривитого контингента из-за отказов, медицинских отводов, недостижения прививочного возраста наблюдалась и в Российской Федерации [8]. Проведение прививок детям в возрасте 9 месяцев в 2018 г. по эпидемическим показателям не смогло оказать существенного влияния

на распространение инфекции из-за малых темпов пополнения популяции иммунными лицами.

Ежегодно против кори в 12 месяцев и 6 лет прививают более 140 тыс. детей в каждой возрастной группе.

Проведенный анализ охвата прививками против кори детей в возрасте 12 месяцев и 6 лет показал, что в 2002–2019 гг. охват прививками стабильно превышал 95% (рис. 2). Однако в 2020 г. охват вакцинацией детей в возрасте 1 год снизился в связи с новой коронавирусной инфекцией до 89%, а ревакцинацией в возрасте 6 лет – до 91%, что свидетельствует о накоплении восприимчивых к кори лиц и возможности устойчивого вторичного распространения вируса кори в случае завоза инфекции извне. Все это характеризует эпидемическую обстановку в отношении кори как неустойчивую.

Эпидемический процесс кори за последние годы поддерживался за счет непривитых – 90–94%, привитые соответственно составляют 6–10% (рис. 3). Следует отметить, что на долю заболевших лиц с одной прививкой приходится 68,3%, а с двумя прививками – 23%, что подтверждает эффективность двукратной тактики вакцинации против кори.

Из таблицы 1 видно, что в последние годы заболеваемость корью определял непривитый контингент населения, на долю которого приходилось более 90%. Привитые болели более чем в 10 раз реже, экстенсивный показатель составил 8,8%, что позволяет говорить об эффективности вакцинопрофилактики кори.

Анализ возрастной структуры и прививочного анамнеза показал, что доля не привитых, но заболевших детей в возрастной группе до года была самая высокая и составила 45,3%, тогда как среди привитых всего лишь 0,07%. Следует отметить, что значимость детей первых

Рисунок 2. Охват прививками КПК (корь, краснуха, паротит в 2002–2020 годах
Figure 2. Coverage of MMR vaccinations (measles, rubella, mumps) in the Kyrgyz Republic in 2002–2020

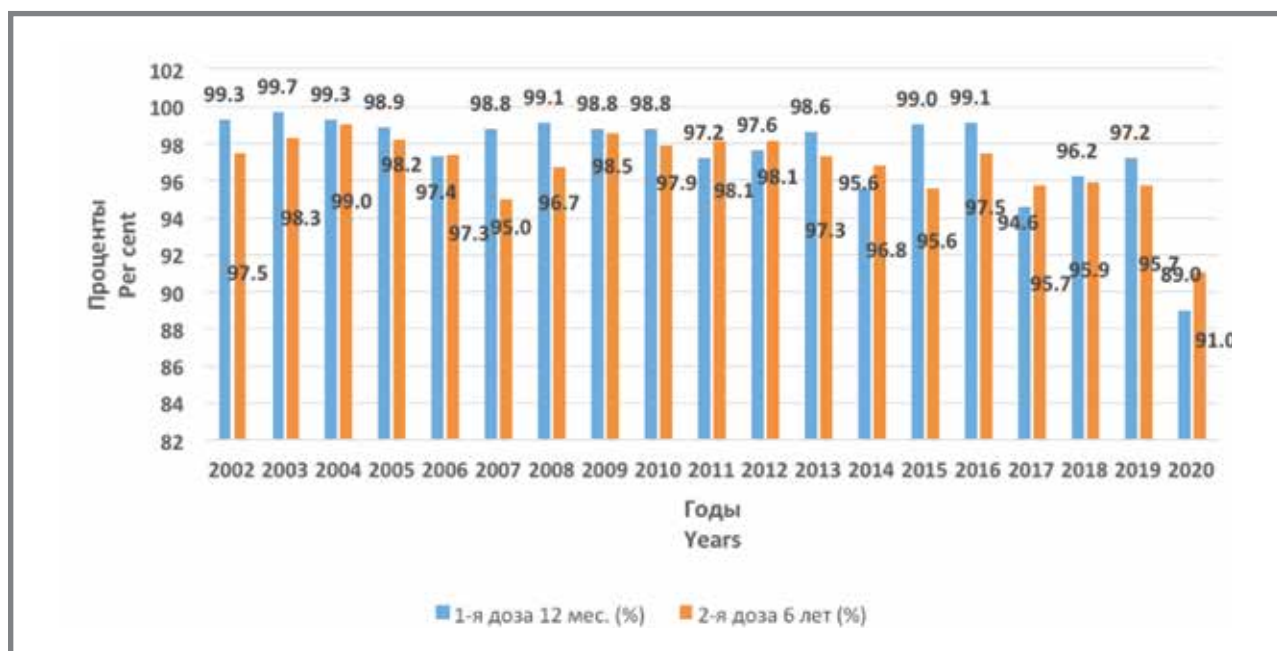
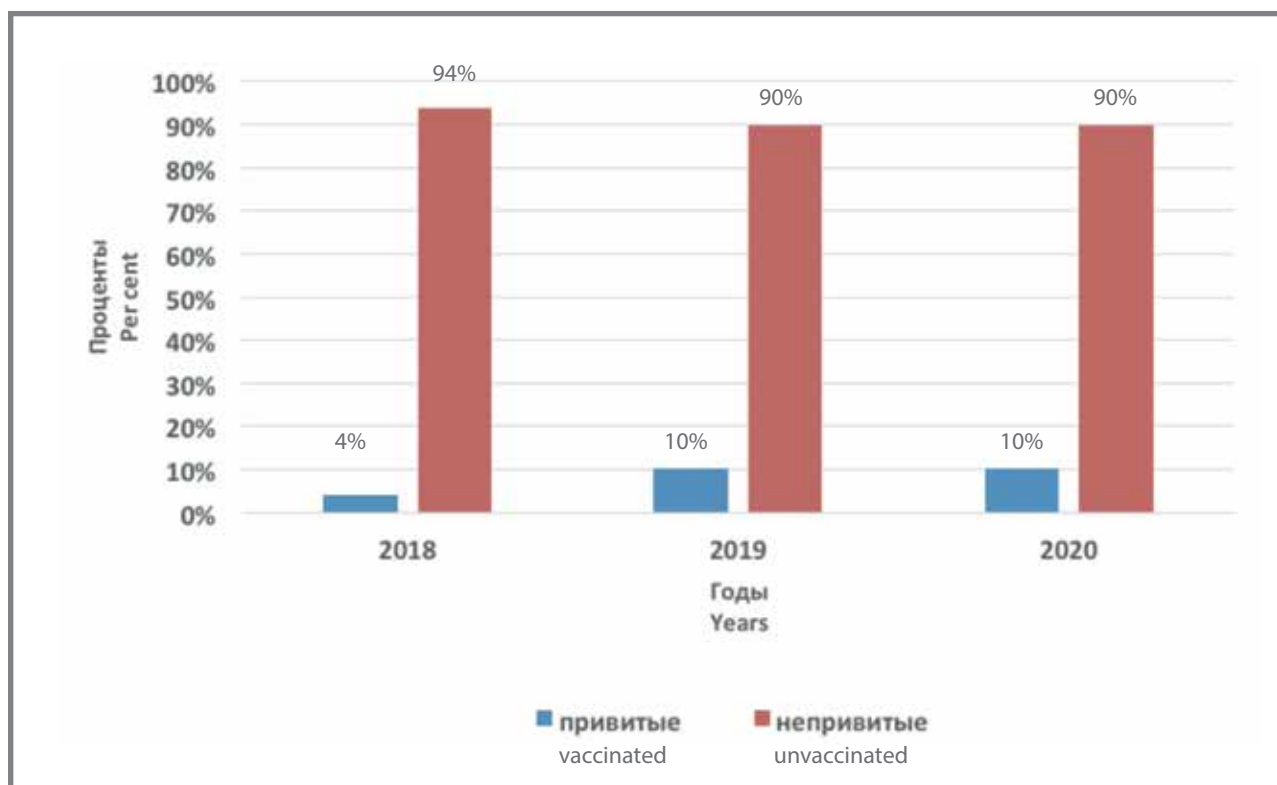


Рисунок 3. Удельный вес привитых и непривитых среди заболевших корью в периоды эпидемических подъемов
Figure 3. The proportion of vaccinated and unvaccinated among measles cases in the Kyrgyz Republic during periods of epidemic rises



месяцев жизни в эпидемическом процессе кори отмечалась исследователями и раньше, поэтому вопрос о переносе сроков начала вакцинации на более ранний возраст поднимался неоднократно. В возрасте от одного до 4 лет доля среди заболевших непривитых была также высокая – 29,3%, а привитые составили 5,3%. По остальным

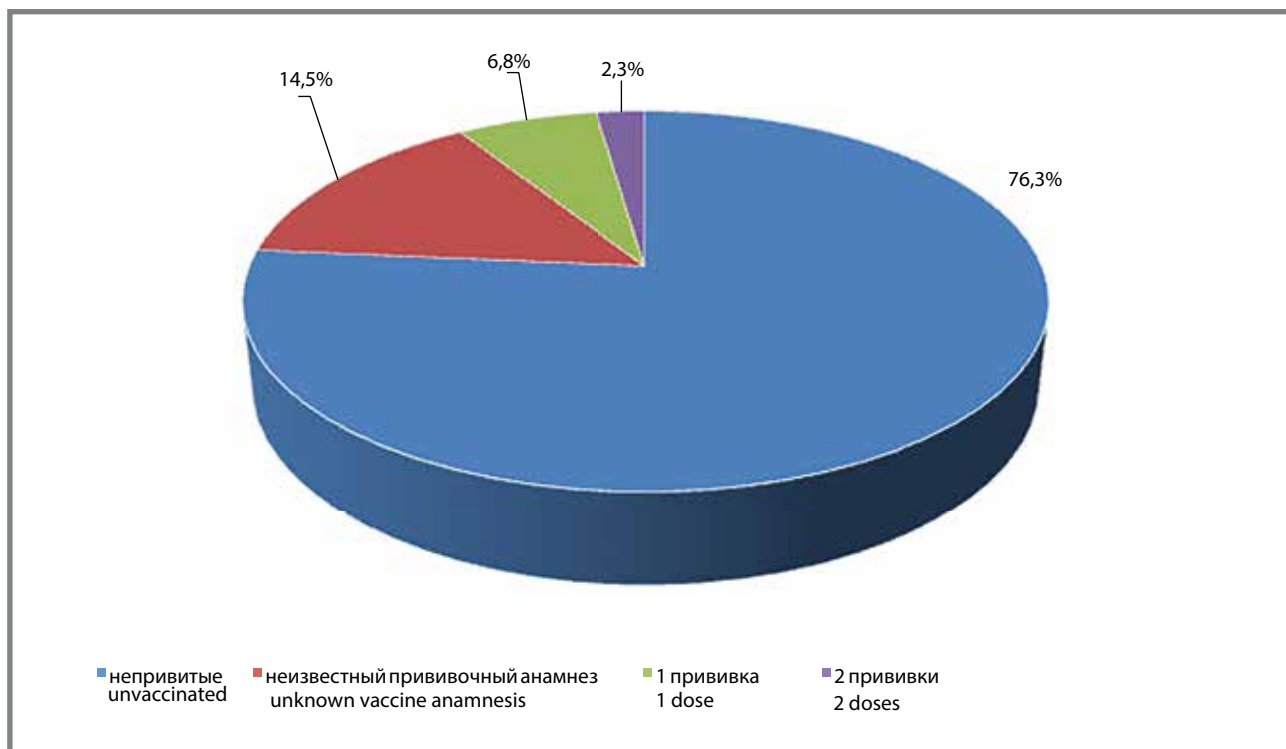
возрастным группам полученные данные свидетельствуют, что непривитые болеют чаще чем привитые. Данные в первом случае варьируют от 0,73 (10–14 лет) до 6,7% 20–29 лет, тогда как у привитых – от 0,1 (30 лет и старше) до 1,6% (5–9 лет).

Более детальный анализ структуры заболевших корью по прививочному анамнезу в 2018–2020 гг.

Таблица 1. Заболеваемость корью среди привитых и непривитых по возрастам в 2018–2020 годах
Table 1. Measles incidence among vaccinated and unvaccinated by age for the period from 2018–2020

Прививочный статус Vaccine status	Возрастные группы Age groups							Всего Total
	До 1 года Up to 1 year	1–4 лет/ years old	5–9 лет/ years old	10–14 лет/ years old	15–19 лет/ years old	20–29 лет/ years old	30 лет и старше/ years and older	
Привитые Vaccinated	0,07%	5,3%	1,6%	0,8%	0,5%	0,5%	0,1%	8,87%
Непривитые Unvaccinated	45,3%	29,3%	4,0%	0,73%	0,8%	6,7%	4,3%	91,13%

Рисунок 4. Распределение заболевших корью по прививочному анамнезу в 2018–2020 годах (%)
Figure 4. Distribution of measles cases by vaccination history in 2018–2020 (%)



подтвердил эффективность используемой двукратной тактики иммунизации против кори (рис. 4). Доля заболевших, получивших вторую прививку, в 3 раза меньше, чем привитых однократно. Следует отметить, что категория лиц с неизвестным прививочным анамнезом представлена, в основном, взрослыми старше 20 лет. В группе непривитых в возрастном аспекте почти 75% из 76,4% представляют дети первого года жизни. Эта тенденция сохранялась в каждом году из анализируемого периода.

Для предотвращения устойчивой передачи вируса кори уровень серопревалентности (защищенности), согласно принятой международной практике, должен быть не ниже 92–94%. Серологическое скрининговое исследование состояния специфического иммунитета к вирусу кори показало, что с учетом сероположительных и сомнительных результатов среди всех обследованных

детей и взрослых выявлено всего 80% иммунных лиц. Только в группе подростков и молодых взрослых в возрасте 15–19 и 20–29 лет доля иммунных составила 93,5 и 95,2% соответственно (табл. 2). К сожалению, среди детей дошкольного возраста (1–6 лет) этот показатель не превышает 64%, что свидетельствует не только о дефектах в профилактической работе, причины, которых подлежат дальнейшему углубленному изучению, но и о возможности формирования вспышек кори в детских дошкольных учреждениях. Полученные результаты оцениваются как достоверные, поскольку в анализируемых возрастных группах $t = 4,16–5,76$.

Аналогичная ситуация в группе школьников 7–14 лет и взрослых старше 30 лет, среди которых выявлено соответственно всего 83,8 и 80% иммунных лиц. В наших исследованиях результаты, полученные в этих двух группах, не являются статистически значимыми ($t < 2$), что затрудняет

Таблица 2. Состояние поствакцинального иммунитета к кори в разных возрастных группах
Table 2. The condition of post-vaccination immunity to measles in different age groups

Возрастная группа Age group	Число обследованных Number of examined (n)	Уровень IgG ≤ 0,12 МЕ/мл IgG level ≤ 0.12 IU / ml (%)	95% ДИ CI	Уровень IgG 0,12–0,18 МЕ/мл IgG level 0.12–0.18 IU/ml (%)	95% ДИ CI	Уровень IgG ≥ 0,18 МЕ/мл IgG level ≥ 0.18 IU/ml (%)	95% ДИ CI	Среднегрупповой уровень IgG ME/мл Average group level IgG IU/ml
1–6	189	36,0 ± 3,5	29,2–42,8	15,3±2,6	10,3–20,3	48,7 ± 3,6	41,7–55,7	0,38
7–14	154	16,2 ± 2,9	10,6–21,8	9,8±2,3	5,3–14,3	74,0 ± 3,5	67,2–80,8	0,64
15–19	76	6,5 ± 2,8	1,0–12,0	3,9±2,2	0,4–8,2	89,4 ± 3,5	82,6–96,2	1,68
20–29	103	4,8 ± 2,1	0,7–8,3	7,7±2,6	2,7–12,7	87,4 ± 3,2	81,1–93,4	1,33
30 и старше 30 years and older	44	20,4 ± 6,0	8,7–32,1	2,3±2,2	2,0–6,6	77,3 ± 6,3	65,0–89,6	2,71
Итого Total	566	20,0±1,6	16,9–23,1	9,7±1,2	7,4–12,0	70,3±1,9	67,2–74,0	1,35

интерпретацию. Вероятно, в будущем надо предусмотреть увеличение выборки обследованных для получения более достоверных результатов.

Все это подтверждает неустойчивость эпидемической ситуации в отношении кори и возможность формирования новых вспышек этой инфекции.

Интересными оказались результаты сравнения среднегруппового уровня IgG в разных возрастных группах населения. Если в группе детей дошкольного возраста концентрация антител составила 0,38 МЕ/мл, то в группе школьников – 0,64 МЕ/мл. Однако в группах подростков и взрослых уровень антител увеличивается в несколько раз. Так, если в группе 15–19 лет он определялся на уровне 1,68 МЕ/мл; в группе взрослых 20–29 лет – 1,33 МЕ/мл, то в группе взрослых старше 30 лет мы зафиксировали максимальный показатель – 2,71 МЕ/мл. Это дает основание предположить проявление бустер-эффекта в ответ на встречу с возбудителем инфекции.

Комплексный анализ основных проявлений эпидемического процесса кори в Кыргызской Республике показал, что после 14-летнего межэпидемического периода, который сопровождался признанием региональной комиссией ВОЗ в 2016–2017 гг. за республикой статуса территории, элиминировавшей корь, возобновились циклические подъемы заболеваемости. При этом, в годы подъема заболеваемости корью (2018–2020 гг.) в структуре заболевших 90% приходилось на лиц, не привитых против кори, что свидетельствует об эффективности используемой стратегии и тактики вакцинопрофилактики. Особенности демографии республики, такие как высокий уровень

рождаемости, стабильно высокий прирост населения, обусловили активное вовлечение в эпидемический процесс кори детей первого года жизни. Аналогичная ситуация отмечалась в конце 90-х прошлого века и объяснялась недостаточным охватом детского населения первой и второй прививками против кори [4]. Характерной особенностью проявлений эпидемического процесса кори на фоне высокого охвата прививками (более 95%) стало увеличение очагов внутрибольничного заражения и активного распространения инфекции среди непривитых, по разным причинам, пациентов, в том числе детей, не достигшим прививочного возраста (12 месяцев). Анализ причин непривития против кори показал, что лидируют отказы родителей от прививки – 15,8% (2020 г.) и 21,1% (2018 г.), медотводы – 5,7 (2020 г.) – 8,7% (2018 г.), и не привитые по неизвестным причинам – 11,7 (2020 г.) – 18,8% (2018 г.).

Результаты серологических исследований состояния специфического иммунитета к вирусу кори сопоставляются с заболеваемостью корью в Кыргызской республике. Так, в структуре заболевших корью в 2018–2020 гг. преобладали дети до года, на долю которых приходилось 45,27%, преимущественно не привитых против кори (45,2%), и дети дошкольного возраста 1–4 года – 34,6%. При этом на долю подростков и взрослых приходилось всего 12,9%, что частично можно объяснить формированием иммунитета в этой возрастной группе – поствакцинального, так и постинфекционного.

Данные проведенных исследований подтвердили формирование группы высокого риска инфицирования корью среди детей дошкольного возраста,

где доля серонегативных составила 36%, вероятно, это связано не столько с поствакцинальными неудачами, сколько с высокой долей не привитых по разным причинам обследованных детей. Подтверждает эту гипотезу высокий процент непривитых детей данного возраста в структуре заболевших. Все это ставит под сомнение официальные данные охвата профилактическими прививками детей этого возраста (95,7%) и свидетельствует о накоплении чувствительных к кори контингентов. Результаты наших исследований согласуются с данными, полученными другими исследователями [9].

Достоверных различий в уровне антител в группе детей 1–6 лет (0,38 МЕ/мл), возрастная группа получения первой прививки, и школьников 7–14 лет (0,64 МЕ/мл), возрастная группа получения второй прививки против кори, не установлено. Высокий среднегрупповой уровень IgG к вирусу кори у подростков и взрослых, вероятно, связан с бустер-эффектом в результате встречи с возбудителем инфекции.

В условиях сохранения передачи инфекции и риска смертности детей раннего возраста, ВОЗ рекомендует введение ВСК1 (вакцина, содержащая коревой компонент) в возрасте 9 месяцев в качестве дополнительной прививки. При сохранении двупрививочной тактики иммунизации следует вводить плановую дозу ВСК2 в возрасте 15–18 месяцев и ВСК3 – в 6 лет [10]. Нужно отметить, что дети до года вовлекаются в эпидемический процесс пассивно, вслед за ростом числа источников инфекции, т.е. в годы подъема заболеваемости. Полагаем, что перенос сроков плановой вакцинации на возраст 9 месяцев нецелесообразен, а тактика дополнительных прививочных кампаний во время вспышек с выбором наиболее уязвимых групп населения, в том числе детей 9 месяцев жизни, является оправданной. Общеизвестно, что программы иммунизации приводят к прямому и опосредованному результату. Опосредованный результат заключается в защите

непривитых лиц за счет снижения числа источников инфекции. Особенно это важно для детей, не достигших прививочного возраста в соответствии с Национальным календарем прививок [10]. Поэтому очень важно сосредоточиться на охвате прививками детского населения и снижении потенциальных источников инфекции.

Анализ показал необходимость проведения регулярного мониторинга организации прививочного дела для контроля достоверного учета подлежащего иммунизации детского контингента по данным переписи населения, а так же выявления обоснованности медицинских отводов. Для предупреждения роста отказов от прививок целесообразно расширить формы работы с населением для формирования приверженности вакцинации. Полагаем, что этот комплекс мер позволит повысить реальный охват прививками против кори детей, снизит число источников инфекции и опосредованно снизит риск инфицирования детей первого года жизни.

Настоящая научно-исследовательская работа выполнена в рамках договора о научно-практическом сотрудничестве между Московским НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г. Н. Габричевского Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека и Республиканским Центром иммунопрофилактики Министерства здравоохранения и социального развития Кыргызской Республики по элиминации кори и краснухи.

This research work was carried out within the framework of an agreement on scientific and practical cooperation between the Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology. G.N. Gabrichevsky of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Welfare and the Republican Center for Immunoprophylaxis of Ministry of Health and Social Development of the Kyrgyz Republic for the elimination of measles and rubella.

Литература

1. The Global Health Observatory. Доступно на: <https://who.int/data/gho>
2. Эпидемиологическая справка ВОЗ. Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ. 2018;2. С. 1–11.
3. Элиминация кори и краснухи. Основы процесса верификации в европейском регионе ВОЗ. Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ; 2014;32.
4. Абдикаримов С. Т. Достижения и перспективы борьбы с корью в Кыргызской Республике: Автореферат дисс. канд. мед. наук. Алматы, 1999г.- 14с. Доступно на: <http://medical-diss.com/docreader/562926/a?#?page=1>
5. Джумалиев Н. Д., Дьяченко П. Н. Очерки и статистические данные распределения инфекционной заболеваемости в Киргизии за 60 лет. Фрунзе, 1979.-313с.
6. Тойгомбаева В. С., Ниязалиева М. С., Калыпов Ж. С. и др. Эпидемиологическая ситуация по кори в Кыргызской Республике (причины эпидемиологического подъема и пути стабилизации). Вестник КРСУ. 2015. Т.15, №11. С. 167–170.
7. Профиль страны – элиминация кори и краснухи, Кыргызстан. Доступно на: https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0019/401248/KGZ-RUS.pdf
8. Цвиркун О. В., Тихонова Н. Т., Тураева Н. В., Герасимова А. Г. Очаги нозокомиальной кори в России в 2011–2019 гг. Вопросы практической педиатрии. 2021. Т.16, №1, с.7–13.
9. Семенов Т. А., Ежлова У. Б., Ноздрачева А. В. и др. Особенности проявлений эпидемического процесса кори в Москве в 1992–2014 годах // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2015. Т.85, №6. С. 16–22.
10. Еженедельный эпидемиологический бюллетень. Коревые вакцины: документ по позиции ВОЗ – апрель 2017. №17,2017,92,205–28.
11. Infectious diseases of humans. Ed.: Anderson R., May R. Oxford University Press, Oxford. 2004.-p.783.
12. The immunological basis for immunization series: module 7: measles. Update 2020 (Immunological basis for immunization series; module 7) Geneva: World Health Organization; 2020.-P.12, 23–24. Available on <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle>.

References

1. The Global Health Observatory. Available at: <https://who.int/data/gho>.
2. Epidemiological information from WHO. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe. 2018;2:1–11.
3. Elimination of measles and rubella. Basics of the verification process in the WHO European Region. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe. 2014:32.

Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

4. *Abdykarimov S.T. Achievements and prospects of measles control in the Kyrgyz Republic: Abstract of Diss. of candidate of med. science. Almaty; 1999:14 (In Russ) Available at: <http://medical-diss.com/docreader/562926/a/#?page=1>.*
5. *Essays and statistical data on the distribution of infectious diseases in Kyrgyzstan for 60 years. Ed.: Jumaliev N.D., Dyachenko P.N. Frunze. 1979 (In Russ).*
6. *Toygombaeva VS, Niiazalieva MS, Khalilov JS, et al. Epidemiological situation on measles in the Kyrgyz Republic (the reasons of epidemiological rising and ways of its stabilization). Vestnik KRSU. 2015;15(11):167–170 (In Russ).*
7. *Country profile – elimination of measles and rubella, Kyrgyzstan (In Russ) Available at: https://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0019/401248/KGZ-RUS.pdf.*
8. *Tsvirkun OV, Tikhonova NT, Turaeva NT, et al. Foci of nosocomial measles in Russia in 2011–2019. Clinical Practice in Pediatrics. 2021;16(1):7–13 (In Russ). <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2021-1-7-13>.*
9. *Semenenko TA, Ezhlova EB, Nozdracheva AV, et al Features of manifestations the epidemic process of measles in Moscow in 1992–2014. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2015;6(85):16–22 (In Russ).*
10. *Weekly Epidemiological Bulletin. Measles Vaccines: WHO Position Paper–April 2017. №17,2017,92,205–28.*
11. *Anderson R, May R. Infectious diseases of humans. Oxford University Press, Oxford. 2004.-p.783.*
12. *The immunological basis for immunization series: module 7: measles. Update 2020 (Immunological basis for immunization series; module 7) Geneva: World Health Organization; 2020.-P.12, 23–24. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle>.*

Об авторах

- **Мира Суеркуловна Ниязалиева** – к. м. н., доцент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии КГМА им. И. К. Ахунбаева, 720020, г. Бишкек, ул. Ахунбаева 92а, каб. 126. +9 96312545895, +9 96772140412, niyazalieva_mira@mail.ru. ORCID <http://orcid.org/0000-0002-6702-0458>.
- **Ольга Валентиновна Цвиркун** – д. м. н., руководитель эпидемиологического отдела Московского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Г. Н. Габричевского, Москва; доцент кафедры инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии Университета дружбы народов, 125212, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, д.10. +7(495) 452-18-09, info@gabrich.com. ORCID <http://orcid.org/0000-0002-3810-4804>.
- **Вера Садвакасовна Тойгомбаева** – д. м. н., профессор, заведующая кафедрой общей и клинической эпидемиологии КГМА им. И. К. Ахунбаева. 720020, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, д.92а, каб. 149. +9 96312565838, vera2808@inbix.ru. ORCID <https://orcid.org/0000-0001-8222-9834>.
- **Ирина Шакиновна Альджамбаева** – к. м. н., доцент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии КГМА им. И. К. Ахунбаева. 720020, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, д.92а, каб. 131. +9 96312545895, +9 967001807909, nauchdiapfarm02@mail.ru. ORCID <https://orcid.org/0000-0003-0893-1865>.
- **Гульбара Сатыгуловна Ишенapyсова** – директор Республиканского центра иммунопрофилактики МЗ и СР КР. 720033, г. Бишкек, ул. Фрунзе, 535. +9 96312323011, +9 96703126442, ishenapysova@mail.ru. ORCID <https://orcid.org/0000-0003-1356-6321>.
- **Роман Андреевич Фролов** – младший научный сотрудник лаборатории профилактики вирусных инфекций Московского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Г. Н. Габричевского, Москва. +7 (495) 452-18-09. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-5171-0286>.
- **Гульзада Сапарбековна Даданова** – врач-эпидемиолог Республиканского центра иммунопрофилактики МЗ и СР КР. 720033, г. Бишкек, ул. Фрунзе 535. +9 96312323011, +9 96700446670, dadanova_gulzada@mail.ru. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-9835-2332>.

Поступила: 29.06.2021. Принята к печати: 27.07.2021.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Mira S. Niiazalieva** – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Microbiology, Virology and Immunology of I. K. Akhunbaev KSMA. 92, Akhunbaev street, Bishkek, 720020, Kyrgyzstan. dep. +9 96312545895, mob. +9 96772140412. niyazalieva_mira@mail.ru. ORCID <http://orcid.org/0000-0002-6702-0458>.
- **Olga V. Tsvirkun** – Dr. Sci. (Med.), Head of the epidemiological Department G. N. Gabrichevsky research Institute for epidemiology and Microbiology; Associate Professor at the chair of infectious diseases with courses in epidemiology and phthysiology of RUDN University. 10, Admiral Makarov str, Moscow, 125212, Russia. +7(495) 452-18-09, info@gabrich.com. ORCID <http://orcid.org/0000-0002-3810-4804>.
- **Vera S. Toygombaeva** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of department of general and clinical epidemiology of I.K. Akhunbaev KSMA. 92, Akhunbaev street, Bishkek, 720020, Kyrgyzstan. +9 96312565838, vera2808@inbix.ru. ORCID <https://orcid.org/0000-0001-8222-9834>.
- **Irina Sh. Aldjambaeva** – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Microbiology, Virology and Immunology of I.K. Akhunbaev KSMA. 92, Akhunbaev street, Bishkek, 720020, Kyrgyzstan. dep. +9 96312545895, mob. +9967001807909, nauchdiapfarm02@mail.ru. ORCID <https://orcid.org/0000-0003-0893-1865>.
- **Gulbara S. Ishenapysova** – Head of Republican Center for Immunoprophylaxis of the Ministry of Health and Social Development of the Kyrgyz Republic. 535, Frunze street, Bishkek, 720033, Kyrgyzstan. office +9 96312323011, mob. +9 96703126442, ishenapysova@mail.ru. ORCID <https://orcid.org/0000-0003-1356-6321>.
- **Roman A. Frolov** – Junior Researcher, Laboratory for the Prevention of Viral Infections G. N. Gabrichevsky research Institute for epidemiology and Microbiology, Moscow. +7 (495) 452-18-09. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-5171-0286>.
- **Gulzada S. Dadanova** – epidemiologist of the Republican Center for Immunoprophylaxis of the Ministry of Health and Social Development of the Kyrgyz Republic. 535, Frunze street, Bishkek, 720033, Kyrgyzstan. office +9 96312323011, mob. +9 96700446670, dadanova_gulzada@mail.ru. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-9835-2332>.

Received: 29.06.2021. Accepted: 27.07.2021.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-4-89-102>

Сравнительная характеристика очередного подъема заболеваемости COVID-19 в различных регионах мира

А. П. Баврина, Н. В. Саперкин*, О. В. Другова, Н. Н. Карякин, О. В. Ковалишена

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

Резюме

Актуальность. Пандемия COVID-19 характеризуется длительным волнообразным течением. Одним из направлений динамической оценки заболеваемости этой инфекцией является, как известно, характеристика детерминант эпидемического процесса и изучение реальной эффективности различных мер противодействия инфекции. **Цель исследования** заключалась в изучении особенностей заболеваемости COVID-19 в европейском, американском и азиатском регионах мира на примере отдельных стран с оценкой возможного влияния режимно-ограничительных мероприятий на суточный прирост заболевших. **Материалы и методы.** Описательно-оценочное эпидемиологическое исследование предусматривало использование следующих данных о COVID-19: суточный прирост новых случаев инфекции в абсолютных числах и относительных показателях за шестимесячный период (1.06.2020–30.11.2020 г.) в 5 странах (Франция, Италия, США, Бразилия, Индия), описание и сроки проведения различных ограничительных мер. Информация получена из открытых источников (оперативные отчеты ВОЗ, CDC, ECDC, национальных министерств здравоохранения и пр.). Динамические ряды характеризовали, определяя резко отличающиеся величины, сроки и длительность подъёмов и спадов заболеваемости, темп ее среднесуточного прироста (убыли). **Результаты.** В среднем за анализируемый период времени в Италии зарегистрировано 1303, Франции – 4897, США – 52799, Бразилии – 31853, Индии – 50507 новых случаев COVID-19. Средний показатель инцидентности в сравниваемых странах находился в пределах от $500,98 \pm 417,06^{‰}_{00000}$ в Индии до $4399,43 \pm 2390,77^{‰}_{00000}$ в США. После прохождения «первой волны» заболеваемости COVID-19 вне зависимости от региона мира наблюдалось нарастание суточного прироста новых случаев заражения SARS-CoV-2 в летне-осенний период 2020 г. При различиях в уровне заболеваемости населения разных стран имелись и сходные для региона характеристики. Для европейского региона (Италия, Франция) отмечено одновременное начало подъёма заболеваемости в августе–сентябре 2020 г., похожая тенденция к экспоненциальному росту и синхронные колебания суточного прироста абсолютных случаев заболеваний. Для стран американского региона (США и Бразилия) выявлен сходный синусоидальный характер динамики показателя среднесуточного прироста случаев инфекции и его синхронность до октября 2020 г. Азиатский регион, на примере Индии, имел существенные отличия по динамике анализируемых показателей по сравнению со странами европейского и американского регионов. Различия в формировании заболеваемости в летне-осенний период были более выражены между регионами и касались уровня среднесуточного прироста, показателя инцидентности, месяца максимального подъёма заболеваемости в данный период, трендовых различий. Сопоставление проводимых режимно-ограничительных мероприятий с динамикой суточного прироста случаев заболеваний выявило факты их несоответствия. Это могло создать предпосылки для активизации эпидемического процесса инфекции и неэффективности мероприятий. **Заключение.** На фоне сходного развития ситуации в пяти рассмотренных странах в различных регионах мира присутствовала специфика в вовлечении территории в эпидемический процесс. Целесообразно более углубленное изучение своевременности и полноты режимно-ограничительных мероприятий в сопоставлении с закономерностями формирования и проявлениями эпидемического процесса для научно-обоснованного проведения и повышения их эффективности.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV2, коронавирус, карантин, пандемия, вторая волна

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Баврина А. П., Саперкин Н. В., Другова О. В. и др. Сравнительная характеристика очередного подъема заболеваемости COVID-19 в различных регионах мира. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2021;20(4):89–102. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-4-89-102>.

Comparative Characteristics of a Subsequent Morbidity Wave COVID-19 in Various Regions of the World

AP Bavrina, NV Saperkin**, OV Drugova, NN Karjakin, OV Kovalishena
Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

Abstract

Relevance. The COVID-19 pandemic is characterized by a long undulating course. One of the directions of the dynamic assessment of the incidence of this infection is, as is known, the characterization of the determinants of the epidemic process and the study

* Для переписки: Саперкин Николай Валентинович, к. м. н., доцент, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 603074, Россия, Нижний Новгород, ул. Бурнаковская, д. 53, кв. 76. +7 (903) 847-45-89, saperkinnv@mail.ru. ©Баврина А. П. и др.

** For correspondence: Saperkin Nikolai V., Cand. Sci. (Med.), associate professor Privolzhsky Research Medical University, 53-76, Burnakovskaya ul., Nizhny Novgorod, 603074, Russia. +7 (903) 847-45-89, saperkinnv@mail.ru. ©Bavrina AP, et al.

of the actual effectiveness of various measures. **Aims.** Were to study the features of the COVID-19 morbidity in the European, American and Asian regions of the world on the example of individual countries with an assessment of the possible impact of regime-restrictive measures on the daily increase in cases. **Materials & methods.** A descriptive epidemiological study involved the use of the following data on COVID-19: daily increase in new infections in absolute numbers and relative indicators during 1 June 2020 till 30 November 2020 in five countries (France, Italy, USA, Brazil, India), description and timing of various restrictive measures. Information obtained from open sources (situation reports from WHO, CDC, ECDC, national ministries of health, etc.). Time series characterized, defining sharply differing values, timing and duration of ups and downs, the rate of average daily growth (decline). Statistical analysis was carried out using the IBM SPSS Statistics 26. **Results.** On average, for the analyzed period of time, 1303 were registered in Italy, 4897, France – 52799, Brazil – 31853, India – 50507 new cases. The average incidence rate in the compared countries ranged from 500.98 ± 417.06 per 100,000 in India to 4399.43 ± 2390.77 per 100,000 in the US. After the passage of the «first wave» of the incidence of COVID-19, regardless of the region of the world, there was an increase in the daily increase in new cases of SARS-CoV-2 in the summer-autumn period of 2020. Furthermore, with the differences in the morbidity rates in the different countries, there were also characteristics the formation of similar to the region. For the European region (Italy, France), there was a simultaneous beginning of an increase in the incidence in August-September 2020, a similar trend towards exponential growth and synchronous fluctuations in the daily increase in absolute cases of diseases. For the countries of the American region (USA and Brazil), a similar sinusoidal nature of the dynamics of the average daily increase in infection cases and its synchronicity until October 2020 was revealed. The Asian region, on the example of India, had significant differences in the dynamics of the analyzed indicators in comparison with the countries of the European and American regions. Differences in the formation of morbidity in the summer-autumn period were more pronounced between the regions and related to the level of average daily growth, the incidence rate, the month of the maximum rise in the incidence in this period, and trend differences. Comparison of the ongoing isolation measures with the daily increase in cases revealed their discrepancy. This could create the preconditions for the activation of the epidemic process of infection and the ineffectiveness of measures. **Conclusions.** We found that in the five countries examined, the situation developed according to a similar scenario. Nevertheless, in different regions of the world there was a specificity in the involvement of the territory in the epidemic process. A more in-depth study of the timeliness and completeness of regime-restrictive measures against COVID-19 should include a comparison with the patterns of formation and manifestations of the epidemic process. In turn, this is important for scientifically based implementation and increasing their effectiveness.

Key words: COVID-19, SARS-CoV2, novel coronavirus, quarantine, pandemic, second wave

No conflict of interest to declare.

For citation: Bavrina AP, Saperkin NV, Drugova OV, et al. Comparative characteristics of a subsequent morbidity wave COVID-19 in various regions of the world. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2021;20(4):89–102 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-4-89-102>.

Введение

Человечество не в первый раз сталкивается с проблемой распространения коронавирусной инфекции: на фоне роли этого патогена в эпидемическом процессе сезонных острых респираторных вирусных инфекций такие штаммы коронавируса, как SARS-CoV-1 и MERS приводили к значительному осложнению эпидемиологической обстановки в разных странах мира [1–3]. Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19), обусловленной SARS-CoV-2, отличается длительным волнообразным течением. Терминологическое осмысление этого понятия дано в [4,5], методология и результаты прогнозирования второй волны в Европе на основе данных о первой волне отражены в [6]. В настоящее время уточняются данные и расширяется доказательная база в отношении эффективности и безопасности специфической профилактики при COVID-19, значимости различных диагностических и прогностических факторов этого заболевания. Колоссальные усилия предприняты в области кратко- и долгосрочного прогнозирования уровней заболеваемости, смертности и летальности [7,8].

Из локальной проблемы г. Ухань (11 млн жителей, провинция Хунань, Китай) ситуация с COVID-19 достаточно быстро вышла за пределы границ

отдельных континентов не столько за счет заносов инфекции из ранее неблагополучных регионов, сколько из-за высокой контагиозности возбудителя, быстро распространяющегося среди населения той или иной страны. 11 марта 2020 г. Гендиректор ВОЗ Тедрос Адханом Гебрейесус объявил о пандемии COVID-19 [9,10]. В период пандемии заболеваемость определяют система здравоохранения и ее ресурсы, менталитет населения (приверженность к предлагаемым мероприятиям: ограничительные меры, социальная дистанция, средства индивидуальной защиты органов дыхания, вакцинапрофилактика и пр.). Деятельность властей по профилактике распространения инфекции нередко приобретает политический окрас, они особым образом воспринимаются населением в силу возникшей инфодемии и нередких вспышек COVID-диссидентства (в т. ч. особая социальная группа – *covidiot*s), примеры которого уже появились в некоторых странах [11].

В подобных условиях остается незыблемой необходимость четкой функционирующей системы противоэпидемического обеспечения, осуществляющей эпидемиологический надзор и контроль инфекций дыхательных путей в целом и COVID-19 в частности. Одним из направлений динамической

оценки заболеваемости этой инфекцией является, как известно, характеристика детерминант эпидемического процесса и изучение фактической эффективности разных мероприятий. Это будет способствовать выявлению общих закономерностей и условий формирования заболеваемости, а также оценке фактической эффективности противоэпидемических действий в условиях продолжающейся пандемии.

Цель исследования заключалась в изучении особенностей формирования заболеваемости COVID-19 в европейском, американском и азиатском регионах мира на примере отдельных стран с оценкой возможного влияния режимно-ограничительных мероприятий на суточный прирост заболевших.

Материалы и методы

В рамках описательно-оценочного эпидемиологического исследования были изучены пространственно-временные особенности распределения новых случаев заболеваний COVID-19 в сравнительном аспекте. С этой целью из открытых источников данных [12–15] была собрана информация, касающаяся регистрации случаев инфекции и значений суточного прироста заболевших по следующим странам: в европейском регионе – Италия, Франция; в американском регионе, в Северной Америке – США, в Южной Америке – Бразилия; в азиатском регионе – Индия. Все 5 стран в европейском, американском и азиатском регионах различаются демографическими параметрами, географическим положением, социально-экономическим устройством, культурно-этническими характеристиками, а также системами здравоохранения и противоэпидемического обеспечения. Сведения о сроках и содержании режимно-ограничительных мероприятий получали путем сопоставления информации на официальных сайтах министерств и ведомств, из новостных выпусков, а также социальных сетей. За анализируемый отрезок времени принят период с 1 июня 2020 г. по 30 ноября 2020 г. Основанием для этого послужило условное предположение об окончании первого большого подъема заболеваемости COVID-19 во многих странах мира и начале очередного выраженного эпидемического подъема, также именуемого как «вторая волна» [3]. По каждой рассматриваемой стране фиксировали данные об абсолютном количестве вновь зарегистрированных случаев заболеваний; показатели инцидентности (на 100 тыс.) брали с учетом административного деления в конкретной стране, а при отсутствии таковых – в целом по стране.

Статистическая обработка данных. Показатели заболеваемости представлены как кумулятивная инцидентность на 100 тыс. населения. При описании динамики заболеваемости описывали подъемы и спады, их длительность, тенденцию эпидемического процесса. При изучении трендовых

изменений заболеваемости оценивали прямолинейную и криволинейную тенденции. Для выравнивания и сглаживания динамических рядов использовали метод наименьших квадратов, выравнивание по параболе, гиперболе и экспоненте, а также строили полиномиальный тренд. Для описания цикличности применяли линейную фильтрацию на основе скользящего среднего. При определении прямолинейной тенденции выявляли резко отличающиеся величины по критерию Chauvenet и при необходимости проводили их замену [16]. Тенденцию описывали по таким критериям, как направление, скорость и темп среднесуточного прироста (убыли). Темп рассчитывали в %. Для R^2 принимали условие, что чем ближе его значение к 1, тем наиболее точно выбранная функция аппроксимирует фактические данные.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета SPSS Statistics 26. Исследование распределений на нормальность проводили с помощью критерия Колмогорова-Смирнова, графиков квантилей (QQ-plot). В соответствии с характером распределения данные представлены в виде $M \pm SD$ (где M – среднее значение, SD – стандартное отклонение) или Me (МКИ) (где Me – медиана, МКИ – межквартильный интервал). В виду смешанности выборок по характеру распределения при парных сравнениях использовался непараметрический тест Манна-Уитни, при множественных сравнениях – тест Краскала-Уоллиса. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

К началу календарного лета (на 1 июня 2020 г.) всего в мире коронавирусом заразились 6 млн 211 тыс. 927 человек, прирост составил 109 968 новых случаев. Для сравнения: по состоянию на 1 ноября в мире выявлено 45 990 610 заболевших новой коронавирусной инфекцией (в 7,4 раза больше), прирост за сутки составил 468 562 случаев, в 4,3 раза больше, чем в начале лета [8,12].

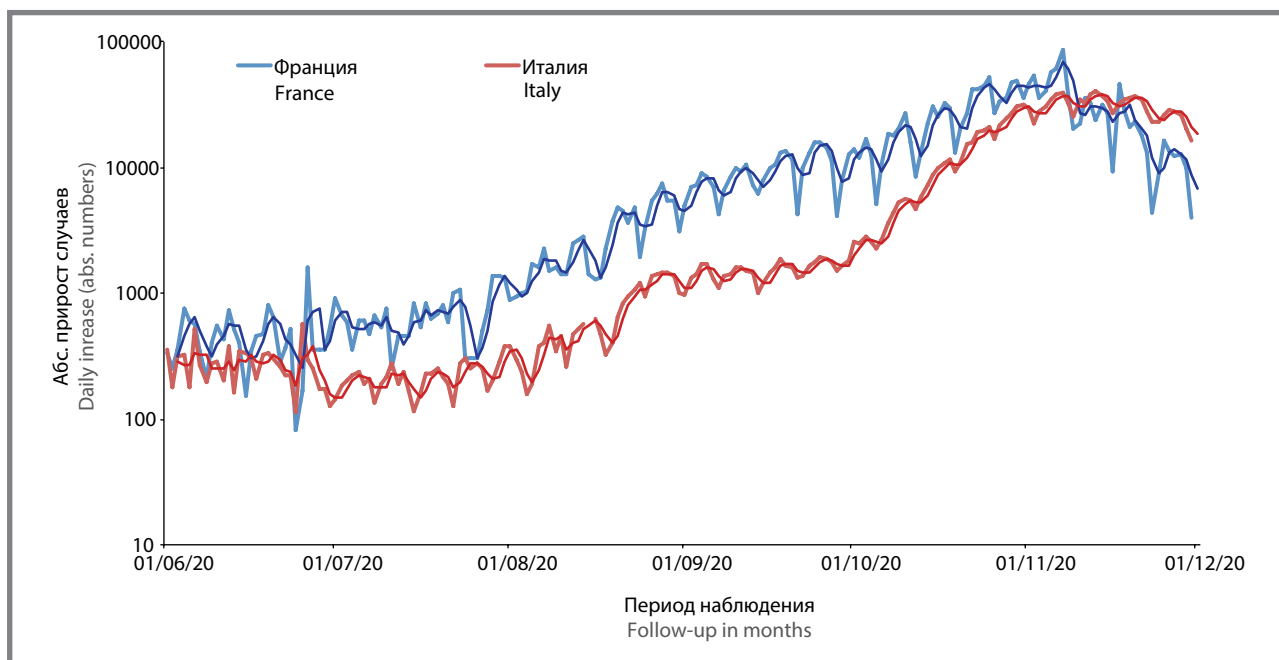
Сравнительная оценка заболеваемости в пяти странах различных регионов мира позволила выявить следующее.

Европейский регион

Ситуация была проанализирована на примере двух стран: Франции и Италии (рис. 1). Прирост абсолютного числа заболевших в Италии на протяжении летних месяцев не демонстрировал существенных колебаний, оставаясь на относительно низком уровне. Тем не менее с начала августа стало отмечаться заметное повышение числа случаев, которое в этом отрезке наблюдения превышало 300 вновь выявленных случаев COVID-19. Со второй половины августа и на протяжении всего сентября количество заболевших стабильно находилось выше отметки 1300 человек. Существенные изменения

Рисунок 1. Сравнение динамики суточного прироста заболевших COVID-19 в двух европейских странах (логарифмическая шкала)

Figure 1. Comparison of daily increase in COVID-19 cases in two European countries (log scale)



произошли со второй недели октября, когда число новых случаев коронавирусной инфекции начало стремительно расти: количество заболевших стало превышать 20 тыс. человек. Больше всего новых случаев инфекции зарегистрировано 13 ноября, при этом показатель заболеваемости в среднем по Италии составил $1776,23 \pm 898,72$ на 100 тыс. населения, но в отдельных регионах значения были существенно выше (например, в области Валле-д'Аоста – 3865,8 на 100 тыс. населения).

Во Франции ситуация по характеру распределения новых случаев COVID-19 в летние месяцы напоминала обстановку в Италии по тенденции (экспоненциальный рост показателя), в динамике (синхронность колебаний), но была несколько более высокой по уровню прироста. Так же, как и в Италии, во второй половине ноября отмечалось некоторое снижение абсолютного прироста случаев, но более выраженное во Франции. Отчетливое увеличение вновь выявляемых заболевших стало наблюдаться во Франции с последней недели июля, когда прирост превысил 1000 случаев. С середины августа, несмотря на колебания регистрируемых случаев, абсолютное число заболевших существенно возросло, превышая 5000 в сентябре, 10 000 – в октябре, 20 000 – в первой половине ноября. Отметим выраженный размах в числовых данных за ноябрь, который может говорить о соответствующем качестве информации, особенностях регистрации, передачи и публикации данных в международные организации. Наибольшее число случаев инфекции отмечено 7 ноября, показатель заболеваемости составил $2551,33 \pm 987,41$ на 100 тыс. населения.

В целом тенденция роста показателя средне-суточного прироста абсолютного числа случаев

инфекции в этих европейских странах в летне-осенний период носила сходный характер и может быть описана как экспоненциальный рост.

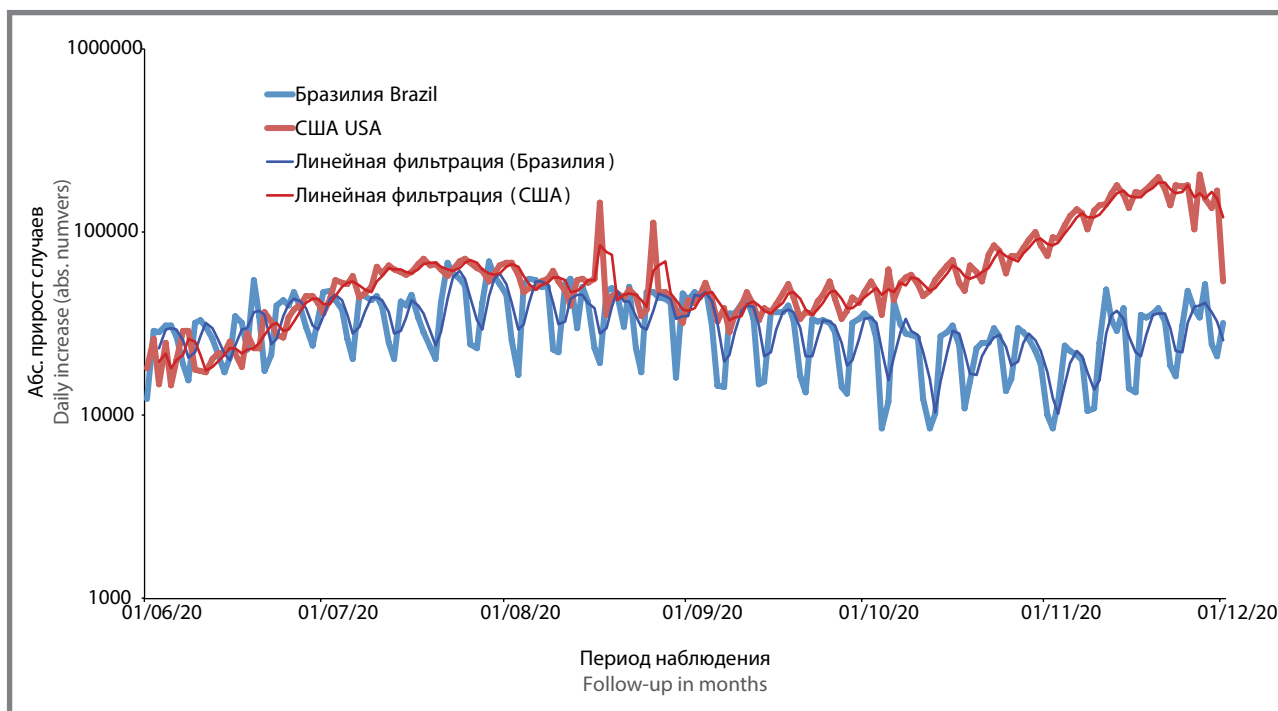
Американский регион: Северная Америка (США) и Южная Америка (Бразилия)

На протяжении летних месяцев в США суточный прирост случаев COVID-19 оставался на достаточно высоком уровне, составляя порядка 20–40 тыс. в июне, 55–70 тыс. – в июле и августе (рис. 2). В отдельные дни июля в США суточный прирост превышал 70 тыс. случаев. На протяжении августа 2020 г. отмечалось снижение регистрируемых случаев инфекции, но начало осени ознаменовалось очередным подъемом, который с середины октября стал более выраженным, когда число вновь выявленных случаев превысило 150 тыс. в сутки. Максимальное число выявленных случаев заболевания пришлось на 27 ноября, и в этот момент показатель инцидентности находился на уровне $4399,43 \pm 2390,77$ на 100 тыс. населения, на отдельных территориях штатов Канзас и Южная Дакота – более 19 тыс. на 100 тыс. населения.

В Бразилии в анализируемый период времени число вновь зарегистрированных случаев COVID-19 практически не падало ниже 10 тыс. в сутки. В динамике отмечены подъемы заболеваемости с интервалом 2–3 дня. Рост числа заболевших в Бразилии продолжался вплоть до первых чисел августа, превышая в отдельные дни 65 тыс. человек. После этого отмечалось некоторое снижение суточного прироста в сентябре и октябре. Очередной подъем заболеваемости зафиксирован в начале ноября 2020 г. Наибольшее число новых случаев за анализируемый период времени

Рисунок 2. Сравнение динамики суточного прироста заболевших COVID-19 в Бразилии и США (логарифмическая шкала)

Figure 2. Daily increase in COVID-19 cases in Brazil and the USA (log scale)



зафиксировано 29 июля, при этом показатель заболеваемости в среднем по стране составил $1753,80 \pm 1079,5$ на 100 тыс. населения, достигая, например, 4523,48 на 100 тыс. населения в штате Амапа и 5116,87 на 100 тыс. населения в штате Рораима. Важно отметить, что распространение инфекции в Бразилии происходит в иных природно-климатических условиях (Южное полушарие), чем в рассматриваемых европейских странах и США. Кроме того, эпидемия COVID-19 в этой стране началась позднее. И тем не менее, до октября отмечались синхронные изменения суточного прироста новых случаев инфекции и схожая тенденция в двух рассматриваемых странах Американского континента. Однако с начала октября наблюдалась значительная разница в приросте новых случаев в этих странах. Характерной особенностью распределения суточного прироста абсолютных случаев в Бразилии были выраженные суточные колебания по амплитуде, но без тенденции к росту, тогда как в США отмечен выраженный прирост новых случаев.

В целом можно отметить схожесть тенденций и синхронность колебаний среднесуточного прироста абсолютного числа случаев инфекции в странах американского региона до октября и различие в тенденциях изменения прироста с октября 2020 г. Надо отметить, что в отличие от стран европейского региона динамика изменений в странах американского региона носила синусоидальный характер.

Азиатский регион

Ситуация по новой коронавирусной инфекции проанализирована на примере Индии. Первый

случай COVID-19 в Индии зарегистрирован 30 января, а первый летальный исход – 12 марта 2020 г. Летом и осенью в этой стране после относительно стабильного суточного прироста в 10–15 тыс. пострадавших в июне стал наблюдаться выраженный подъем числа вновь выявленных заболевших. Длительность подъема составила 2 месяца, и в первых числах июля прирост стал превышать 20 тыс. случаев в сутки. За анализируемый период максимум был достигнут 17 сентября (свыше 97 тыс. заболевших): в этот период средний показатель инцидентности равнялся $500,98 \pm 417,06$ на 100 тыс. населения, достигая на отдельных территориях – 1288,79 (штат Ладах) и 1647,85 (штат Гоа) на 100 тыс. населения. В сентябре–октябре фиксировалось снижение абсолютного числа новых случаев с сохранением колебаний с интервалом 2–3 дня. Первая половина ноября характеризовалась относительно постоянным уровнем вновь выявленных случаев коронавирусной инфекции. В целом тренд изменений показателя среднесуточного прироста случаев инфекции за анализируемый период может быть описан параболой.

На следующем этапе была дана оценка различий по появлению новых случаев заболевания в динамике в разных странах мира. С этой целью нами использован непараметрический тест Манна-Уитни. Между всеми странами в суточном приросте новых случаев наблюдались сверхзначимые различия ($p = 0,001$). Различия отсутствовали только при сравнении Индии и США по этому показателю. Среднее абсолютное число новых случаев для Индии составило 50 507 заболеваний и несколько ниже – для

Review

США, где медиана равнялась 54 191 (табл. 1). Рассматриваемые в данной статье страны существенно различались по развитию эпидемической ситуации летом и осенью 2020 г. (табл. 2). Средний уровень суточного прироста случаев коронавирусной инфекции в Бразилии – 31 783,6. Серьезная эпидемиологическая ситуация отмечена в Италии

и Франции, при этом существенно выше показатели отмечены во Франции. Медиана суточного прироста там составила 4897, а в Италии – 1303 случая. Уровни инцидентности в сравнительном аспекте представлены в таблице 2.

При анализе прироста новых случаев по месяцам выявлены статистически значимые различия между

Таблица 1. Сравнение ситуации по COVID-19 в странах по описательным статистическим показателям
Table 1. Situation in countries based on descriptive statistics

Территория Country	M	SD	Минимум Minimum	Максимум Maximum	25% процентиль 25th percentile	50% (медиана) Median	75% процентиль 75th percentile
Индия* India*	50 507,02	25 083,19	8171	97 894	29 429	49 310	69 878
Италия Italy	7478,69	11 950,41	113	40 902	276	1303	9337
США USA	64 830,46	42 546,52	14 583	205 460	39524	54 191	69 641
Франция France	11 289,01	15 003,96	81	86 852	700	4897	15 797
Бразилия* Brazil*	31 782,63	13 093,88	8429	69 074	22 048	30 925	41 857

Примечание: *для этих стран в качестве описательных статистических показателей взяты среднее и стандартное отклонение в силу нормальности распределения.

Note: *for these countries, the mean and standard deviation were taken as descriptive statistical indicators due to the normal distribution.

всеми рассматриваемыми странами ($p \leq 0,001$; табл. 2). Отмечаются достоверные различия кумулятивной инцидентности между странами. Сравнительный анализ суточного прироста новых случаев COVID-19 в анализируемых странах по месяцам (с

июня по ноябрь) 2020 г. представлен на рисунках 3–7. Различия в среднем абсолютном приросте по месяцам наиболее выражены между странами, расположенными на разных континентах. Отмечено сходство в динамике и направлении изменений

Таблица 2. Характеристика инцидентности и динамики эпидемического процесса в рассматриваемых странах
Table 2. Incidence and dynamics of epidemical process in the countries of interest

Страна Country	Италия Italy	Франция* France*	США USA	Бразилия Brazil	Индия India					
Инцидентность (на 100 тыс. населения территории) Cumulative incidence (per 100 тыс. population)										
M ± SD	1776,23 ± 898,72	2551,33 ± 8,6*	4399,43 ± 2390,77	1753,8 ± 1079,5	500,98 ± 417,06					
Me (МКИ) Median (IQR)	1793,7 (912,58; 2233,76)	–	4138,88 (2748,93; 5631,49)	1495,83 (1007,81; 2016,22)	351,45 (198,62; 692,84)					
Максимум новых случаев COVID-19 (дата – n) Maximum incident cases COVID-19 (date – abs. number)	13.11 – 40 902	7.11 – 86 852	27.11 – 205 460	29.07 – 69074	17.09 – 97984					
Динамика эпидемического процесса по месяцам Dynamics of the epidemic process by months										
Темп среднесуточного прироста /убыли (%, направление +/-) Average daily growth / decline rate (%, direction +/-)	VI VII VIII IX X XI	-0,9 +1,7 +40,9 +1,2 +29,5 -1,2	VI VII VIII IX X XI	-1,1 +1,9 +19,2 -0,1 +15,8 -5,3	VI VII VIII IX X XI	+10,4 +1,9 -2,2 +0,1 +6,9 +4,6	VI VII VIII IX X XI	+1,6 +1,0 -0,5 -0,2 -1,1 +3,6	VI VII VIII IX X XI	+3,0 +3,5 +1,1 -0,1 -2,1 -0,4

Примечание: *± стандартная ошибка; # - без учета заморских территорий Франции.

Note: *± standard error; # - excluding overseas territories of France; IQR – interquartile range.

показателей эпидпроцесса COVID-19 в Италии и Франции, США и Бразилии. Распределение значений абсолютного суточного прироста случаев в Индии иное, чем в Италии и Франции, США и Бразилии.

Выявлено, что выраженный рост анализируемого показателя (среднесуточного прироста по месяцам) в Италии отмечен в сентябре, продолжался в октябре и достиг максимума для анализируемого периода в ноябре 2020 г. (см. рис. 3). Во Франции рост показателя начался раньше, в августе, продолжался в сентябре, достиг максимума в октябре и остался на том же уровне в ноябре (см. рис. 4). В обеих странах прирост случаев заболеваний сопровождался увеличением дисперсии показателей (рост амплитуды показателей).

В США некоторый рост показателя среднесуточного прироста по месяцам отмечен в июле с последующим незначительным снижением в августе и сентябре, новым подъемом в сентябре и максимумом для рассматриваемого периода в ноябре (см. рис. 5). Дисперсия этого показателя также увеличивалась с ростом значения. В Бразилии рост показателя так же, как и в США, был в июле, продолжался в августе, затем снизился в сентябре

(см. рис. 6). Далее, в отличие от США, – снижение показателя в октябре и ноябре. Следует отметить выраженную дисперсию показателя независимо от уровня.

В Индии динамика оцениваемого показателя отличалась от всех описанных выше: нарастающий рост в июле, августе с максимумом в сентябре, затем снижение в октябре и ноябре. Так же имела дисперсия показателя.

На фоне меняющейся эпидемиологической обстановки страны вынуждены предпринимать соответствующие меры для ограничения распространения инфекции. Кроме того, важно анализировать тенденции заболеваемости на фоне традиционно проводимых культурных мероприятий в разных странах. Например, представляет интерес изменение суточных значений вслед за массовыми публичными событиями в США. В частности, после проведения Хэллоуина (с 31.10 на 1.11.2020) наблюдалось выраженное нарастание количества новых случаев. Проведение ежегодной «черной пятницы» в США способствовало формированию максимально высокого уровня суточного прироста случаев за анализируемый период [15]. Во Франции масочный режим, по сути, не

Рисунок 3. Суточный прирост новых случаев COVID-19 в Италии по месяцам, Ме (МКИ).

Figure 3. The month distribution of the daily increase in incident COVID-19 cases in Italy, median (interquartile range)

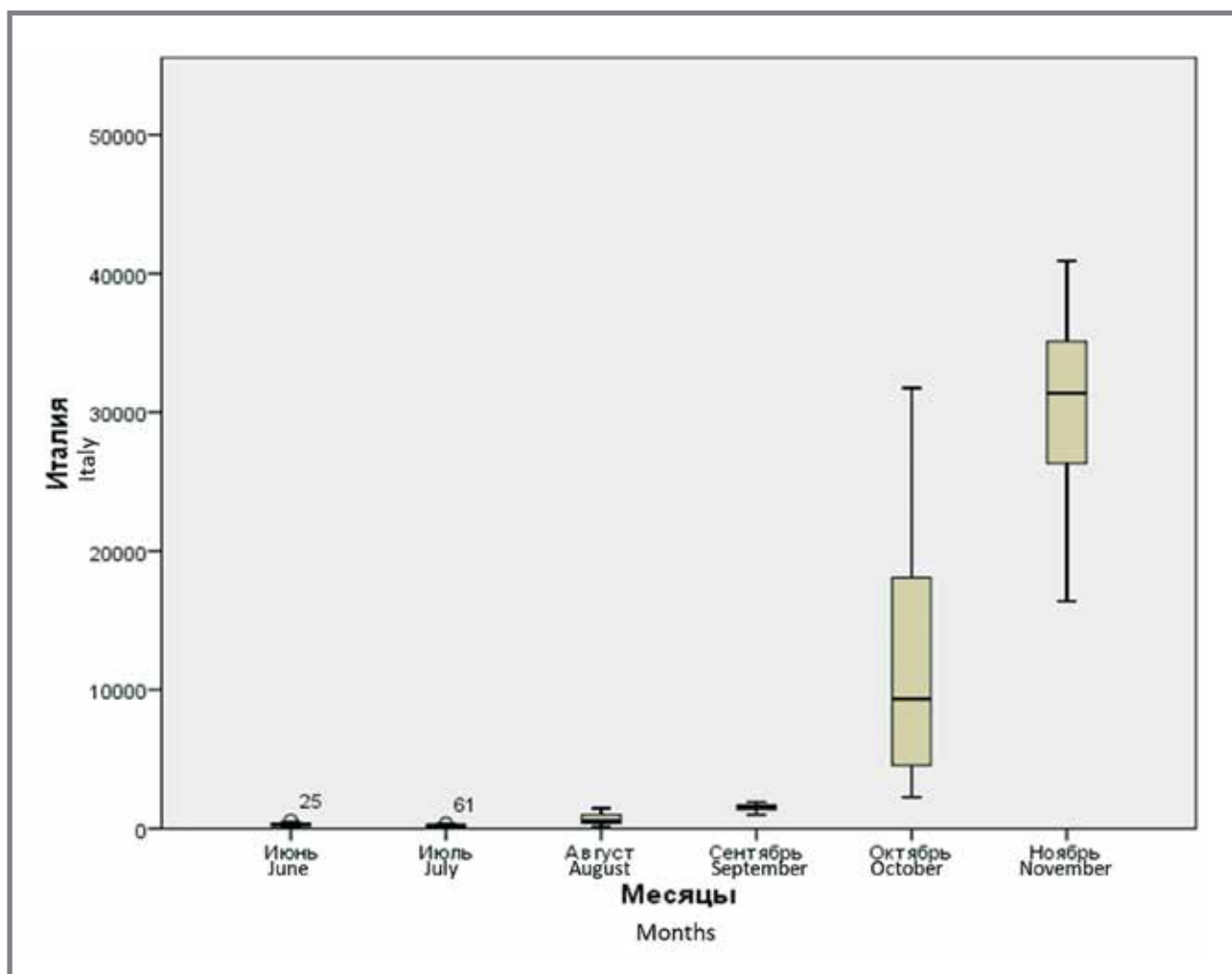
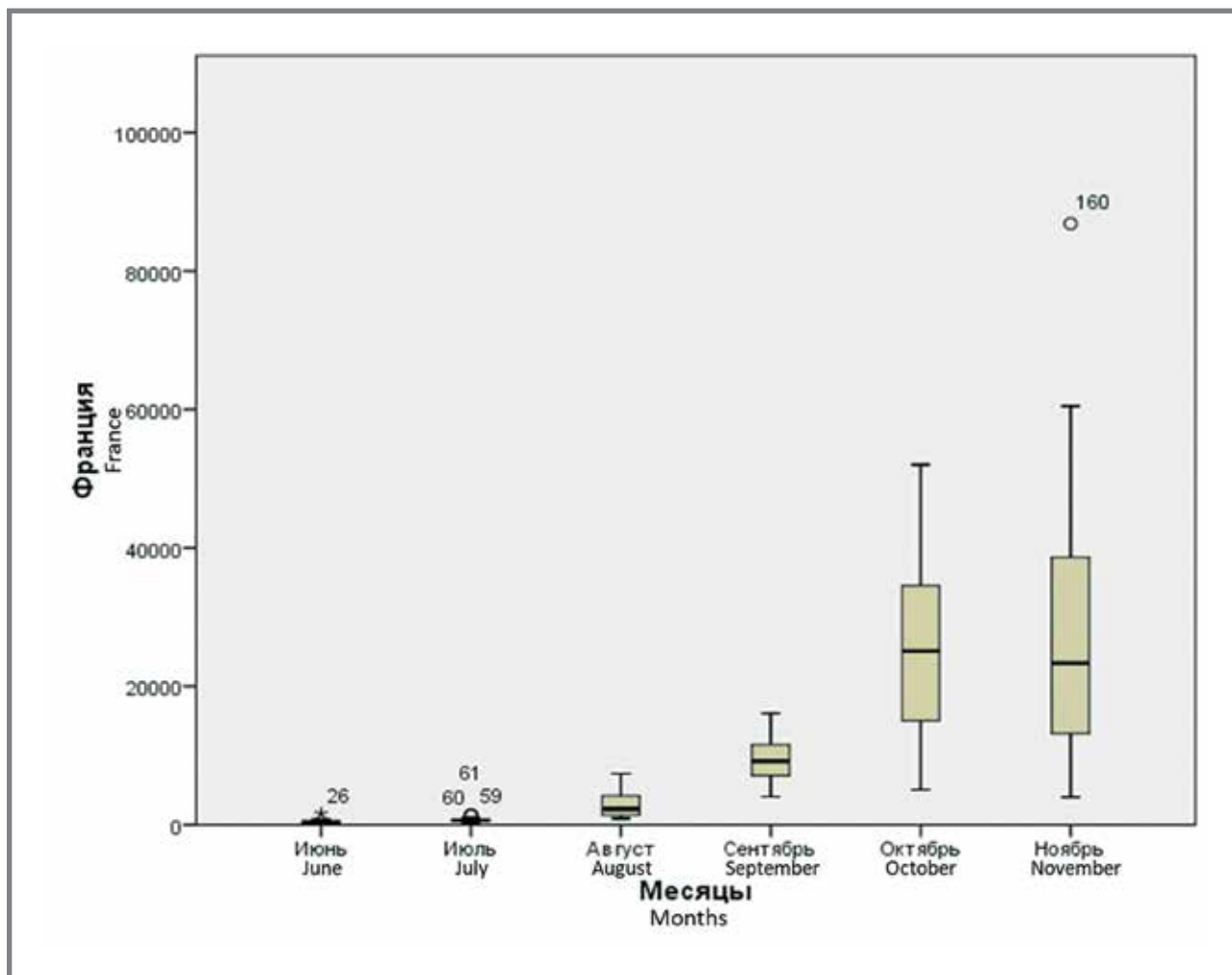


Рисунок 4. Суточный прирост новых случаев COVID-19 во Франции по месяцам, Ме (МКИ)

Figure 4. The month distribution of the daily increase in incident COVID-19 cases in France, median (interquartile range)



прекращался с весны, но в девяти департаментах с 17 октября был введен комендатский час, сменившийся с 29 октября 2020 г. карантином. При этом требовалось заполнять особый документ для обоснования перемещения по городу – «Attestation dérogatoires de déplacement» [17,18]. Эти режимно-ограничительные мероприятия были введены в октябре, на фоне уже выросшей заболеваемости, и, по-видимому, не смогли замедлить формирования высокого, приближающегося к максимальному, суточного прироста случаев инфекции за анализируемый период.

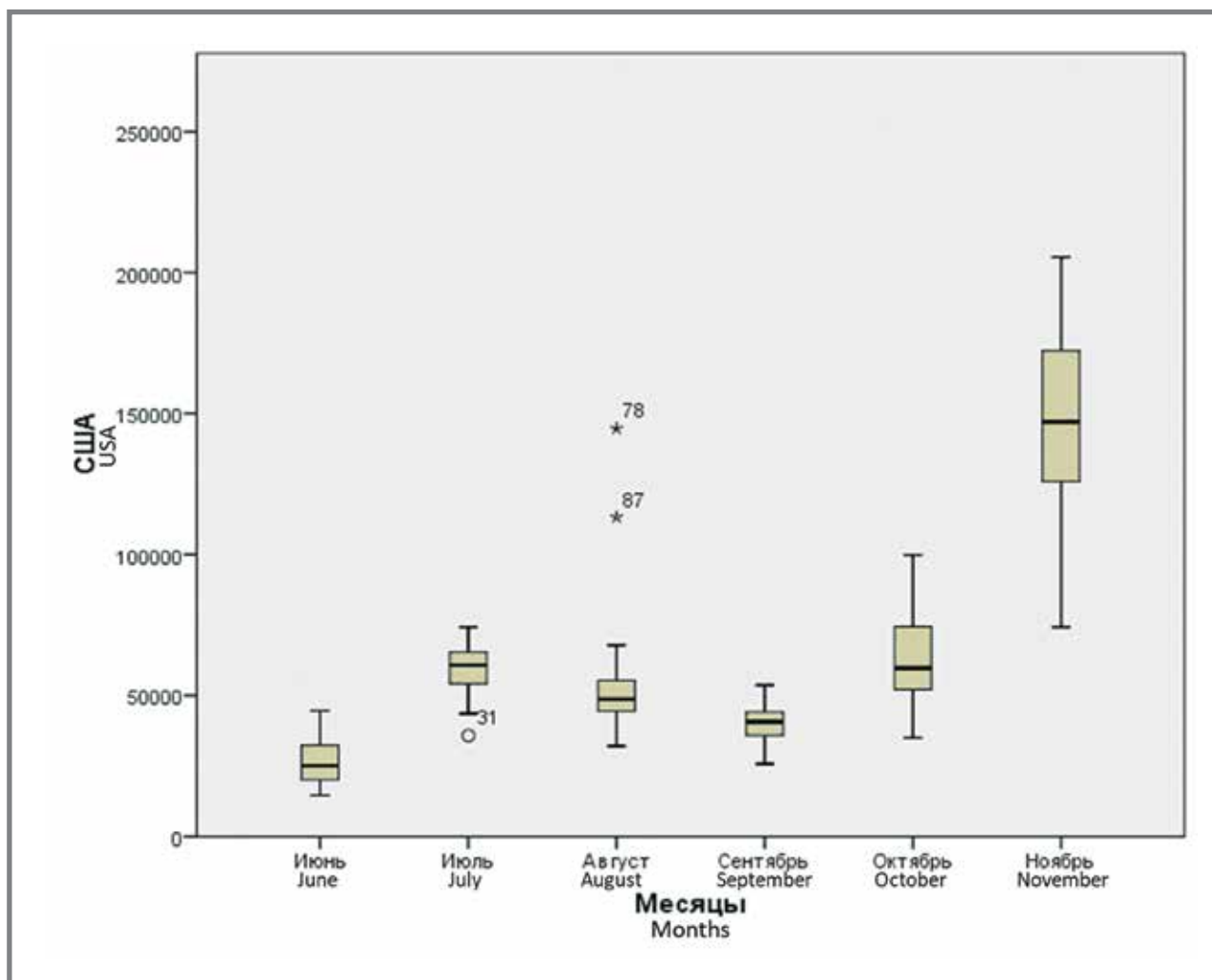
Возможное влияние режимно-ограничительных мероприятий на заболеваемость детально представлено на примере ситуации в Индии. В этой стране после добровольного 14-часового комендатского часа Правительство с 24 марта 2020 г. впервые ввело общенациональный карантин сроком на 21 день [19]. Карантин включал в себя 4 фазы, затем карантин продлевали, и с 1 июня стартовал режим постепенного ослабления ограничений, получивший название *Unlock 1.0-6.0* (рис. 8). Первое ослабление ограничений мер предпринято после четвертой фазы национального карантина и совпало

с относительно низким уровнем заболеваемости, хотя некоторый тренд к увеличению показателей уже наметился. В июле имела место стадия *Unlock 2.0*, когда сохранялся строгий карантин на определенных территориях красной зоны («санитарные зоны», или *containment zones*), были закрыты образовательные учреждения, метро, но постепенное ослабление ограничительных мер продолжалось.

В следующем периоде правительство Индии приняло решение об отмене комендатского часа, но определённые режимно-ограничительные меры сохранялись. В частности, День Независимости (15 августа) проводили, соблюдая принцип социальной дистанции. В сентябре, когда действовали мероприятия *Unlock 4.0*, суточный прирост новых случаев инфекции превышал 75 тыс. Социально-культурные мероприятия имели следующие ограничения: церемонии бракосочетания с участием не более 50 человек, похороны – не более 20 человек. Культурно-массовые акции должны были проходить с участием не более 100 человек. Кроме того, введено обязательное ношение масок в общественных местах. На фоне снижения числа новых случаев в сентябре правительством Индии

Рисунок 5. Суточный прирост новых случаев COVID-19 в США по месяцам, Ме (МКИ)

Figure 5. The month distribution of the daily increase in incident COVID-19 cases in the USA, median (interquartile range)



в качестве дополнительных возможностей предусмотрены открытие бассейнов для тренировок спортсменов, функционирование парков, а также возобновление туристической деятельности в штате Керала. Некоторые школы приступили к очному обучению (штат Тамилнад). Отметим, что 6 сентября в Индии был установлен первый случай повторного заражения SARS-CoV2 у женщины 27 лет в г. Бенгалор [20]. Основные подходы к регулированию ограничительной деятельности использовались и в рамках Unlock 6.0, в ноябре. В этот период темп среднесуточного снижения случаев заражения несколько замедлился. Была предусмотрена возможность работы учебных заведений в смешанном формате (дистанционно или очно), при этом посещение школы очно возможно только с письменного согласия родителей [20].

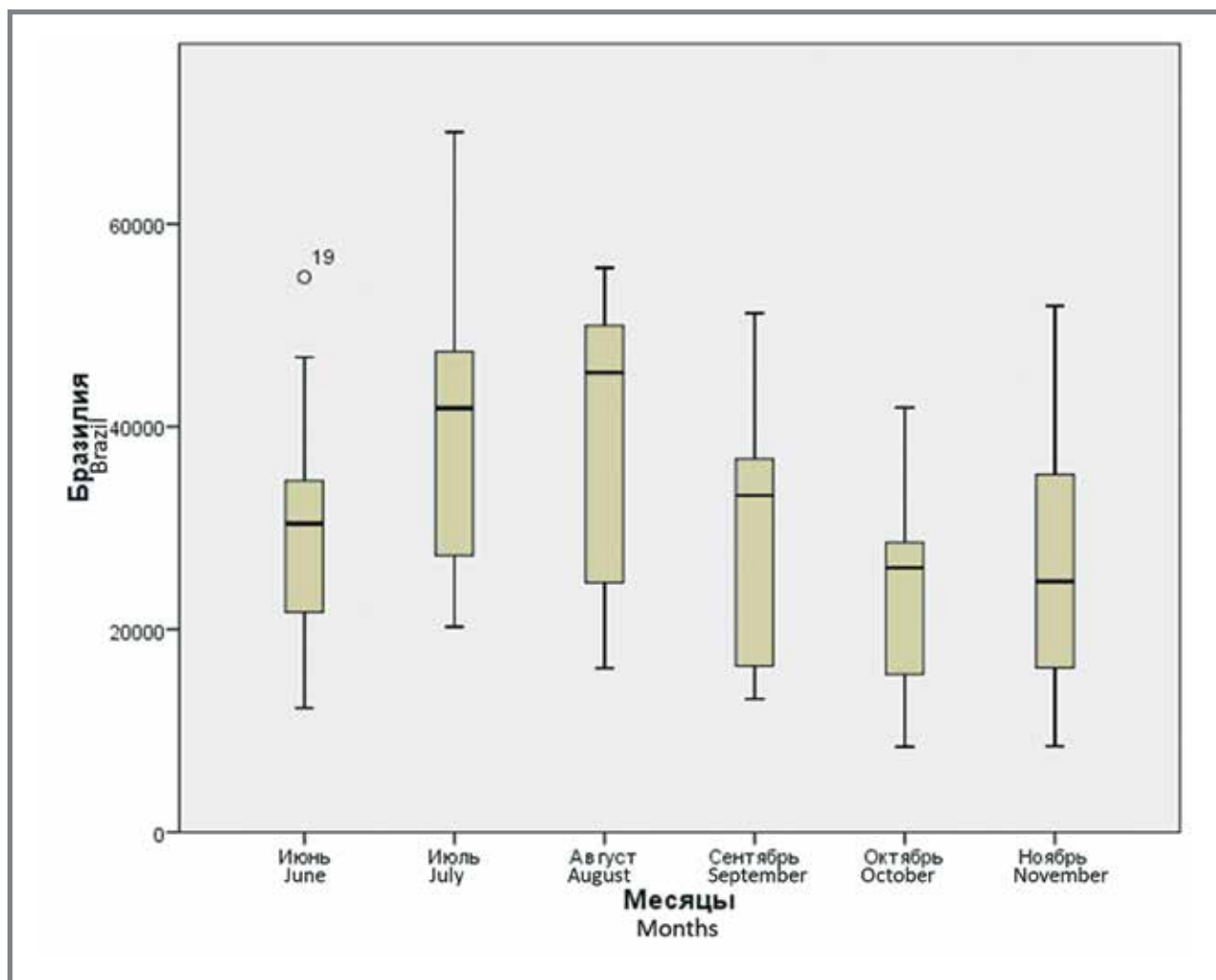
В данной статье представлены пять государств, отличающихся демографическими параметрами, географическим положением, социально-экономическим устройством, культурно-этническими характеристиками, а также системами здравоохранения и противоэпидемического обеспечения [21–26].

Эти территории в разное время оказывались вовлечены в эпидемический процесс, с разной долей успеха достигали относительно низких показателей распространения инфекции в летние месяцы. Тем не менее, несмотря на проводимые режимно-ограничительные мероприятия, а в некоторых ситуациях и на фоне послабления ограничений, в этих странах отмечен рост числа заболевших с середины лета 2020 г.

Рассмотренные нами страны отличались с точки зрения формирования заболеваемости на протяжении летне-осеннего периода 2020 г., но имелись и сходные характеристики по регионам.

Так, в Италии и Франции (европейский регион) происходил подъем суточного прироста абсолютных случаев заболеваний с августа, тенденция роста заболеваемости носила сходный характер и может быть описана как экспоненциальная, а также отмечена синхронность колебаний прироста.

При этом в странах европейского региона различия отмечены по уровню суточного прироста, месяцу максимального подъема показателя и уровню инцидентности.

Рисунок 6. Суточный прирост новых случаев COVID-19 в Бразилии по месяцам, Ме (МКИ)**Fig. 6. The month distribution of the daily increase in incident COVID-19 cases in Brazil, median (interquartile range)**

В США и Бразилии (американский регион), имелась схожесть тенденций показателя среднесуточного прироста абсолютного числа случаев инфекции, которая носила синусоидальный характер, и синхронность колебаний прироста до октября 2020 г. В странах американского региона выраженные различия отмечены по инцидентности, а также по динамике показателя суточного прироста с октября 2020 года. Кроме того, имеются существенные различия дисперсии показателя в США и Бразилии, что может свидетельствовать о качестве выявления, учёта и представления данных о заболеваемости.

Индия (азиатский регион) существенно отличалась по динамике показателя среднесуточного прироста случаев инфекции за анализируемый период, носившей параболический характер. Достигнув пика в середине сентября 2020 г. по количеству заболевших, суточный прирост абсолютных случаев хотя и принял тенденцию к сокращению, но с меньшим темпом по сравнению с предшествовавшим приростом.

Заслуживают внимания выраженные по размаху осцилляции в суточном приросте абсолютного числа

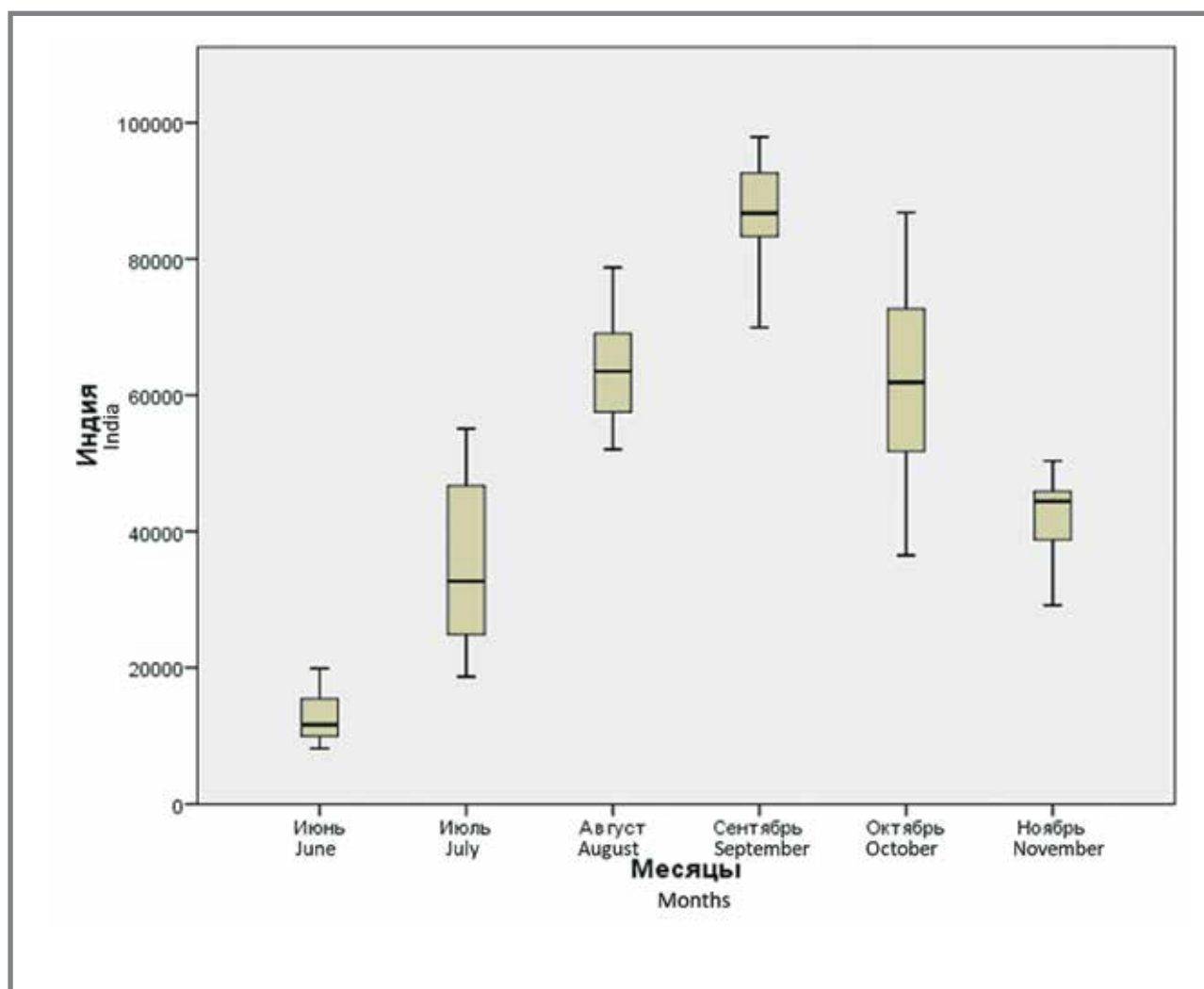
новых случаев COVID-19, наблюдавшиеся в Индии и Бразилии. Подобная ситуация может быть обусловлена особенностями выявления, учёта и регистрации коронавирусной инфекции в этих двух странах, оперативностью и способами попадания соответствующих статистических данных в международные организации (например, ВОЗ) и открытые базы данных. Кроме того, определенную роль могут играть и другие факторы, касающиеся локальных особенностей эпидемического процесса.

В целом, за анализируемый 6-месячный период пиковые значения показателей инцидентности колебались от 500,98 (Индия) до 4399,43 на 100 тыс. населения (США). Таким образом, между регионами имелось больше различий по тенденциям среднесуточного прироста абсолютного числа случаев и уровню заболеваемости.

Важно отметить, что ответ на распространение COVID-19 в изученных нами странах находится в разном демографическом, социально-экономическом и климатическом контексте, а также в отличающихся возможностях и ресурсах систем общественного здравоохранения

Рисунок 7. Суточный прирост новых случаев COVID-19 в Индии по месяцам, Ме (МКИ)

Figure 7. The month distribution of the daily increase in incident COVID-19 cases in India, median (interquartile range)



и противоэпидемического обеспечения. Пространственно-временные характеристики формирования заболеваемости подтверждают важность соблюдения таких принципов проведения режимно-ограничительных мероприятий, как своевременность, т. е. до начала существенного прироста заболеваемости, и продолжение проведения на фоне высокого прироста числа заболевших. Оценка противоэпидемических на фоне изменения прироста случаев инфекции показала, что несвоевременная отмена режимно-ограничительных мероприятий может создавать предпосылки для активизации эпидемического процесса инфекции. При этом введение мероприятий, т. е. когда уже имеет место высокий прирост заболеваемости, не сможет оказать необходимого влияния на распространение инфекции.

Заключение

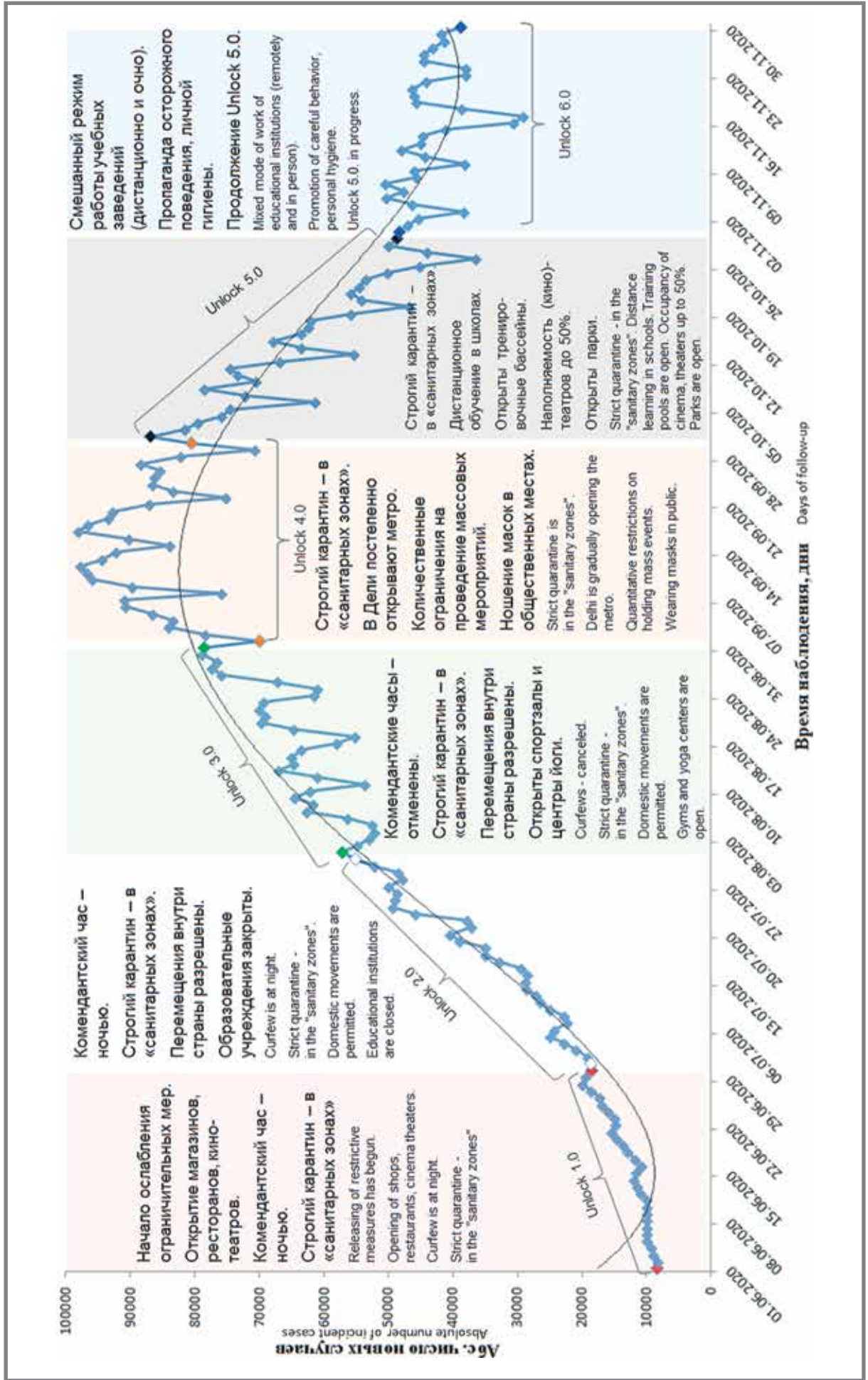
Таким образом, после прохождения «первой волны» заболеваемости COVID-19 в рассмотренных 5 странах вне зависимости от региона мира наблюдалось нарастание суточного прироста новых

случаев заражения SARS-CoV-2 в летне-осенний период 2020 г.

Динамика заболеваемости населения разных стран имела как отличающиеся, так и сходные характеристики. Для европейского региона (Италия, Франция) отмечено одновременное начало подъема заболеваемости в августе-сентябре 2020 года, сходная тенденция к экспоненциальному росту и синхронные колебания суточного прироста абсолютных случаев заболеваний. Для стран американского региона (США и Бразилия) выявлен сходный синусоидальный характер динамики среднесуточного прироста случаев инфекции и его синхронность до октября 2020 г. Азиатский регион, рассмотренный на примере Индии, имел существенные отличия по динамике анализируемых показателей по сравнению со странами европейского и американского регионов.

Различия в уровне заболеваемости в летне-осенний период были более выражены между регионами и касались уровня среднесуточного прироста, показателя инцидентности, месяца максимального подъема заболеваемости в рассматриваемый период, трендовых различий.

Рисунок 8. Противоэпидемические меры и изменение заболеваемости COVID-19 в Индии (июнь–ноябрь 2020 г.)
Figure 8. Anti-epidemic measures and change in the COVID-19 morbidity in India (June–ovember 2020)



Целесообразно более углубленное изучение своевременности и полноты режимно-ограничительных мероприятий в сопоставлении с закономерностями и проявлениями эпидемического процесса для научно-обоснованного их выбора, проведения и повышения эффективности.

К началу февраля 2021 г. эпидемическая обстановка на американских континентах и в ряде европейских стран остается напряженной и по-прежнему требует пристального внимания и адекватных ответных действий.

Литература

1. Meo S.A., Alhowikan A.M., Al-Khlaiwi T., et al. Novel coronavirus 2019-nCoV: prevalence, biological and clinical characteristics comparison with SARS-CoV and MERS-CoV. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020. Vol.24. N4. P. 2012–2019.
2. Xie M., Chen Q. Insight into 2019 novel coronavirus. An updated review and lessons from SARS-CoV and MERS-CoV. // *Int J Infect Dis.* 2020. N94. P. 119–124.
3. Пшеничная Н. Ю., Лизинфельд И. А., Журвалёв Г. Ю. и др. Эпидемический процесс COVID-19 в Российской Федерации: промежуточные итоги. *Сообщение 1. Инфекционные болезни.* // 2020. Т. 18. №3. С. 7–14.
4. Fisayo T., Tsukagoshi S. Three waves of the COVID-19 pandemic. *Postgraduate Med J* // Published Online First: 18.08.2020. doi: 10.1136/postgradmedj-2020-138564.
5. Looi Mun-Keat. Covid-19: Is a second wave hitting Europe? // *BMJ.* 2020. N371:m4113.
6. Cacciapaglia G., Cot C., Sannino F. Second wave COVID-19 pandemics in Europe: a temporal playbook. // *Sci Rep.* 2020. N10:15514.
7. Figueiredo M.P.S., Santos A.L.P., Ferreira T.A., et al. Long-term time prediction of cumulative number of deaths in Brazil, China, Germany, Italy, Spain, the United States: an application to COVID-19 S-shaped models. // *Research, Society and Development* // 2020. Vol. 9. N8: e749986565.
8. <https://стопкоронавирус.рф/> Дата обращения: 4.12.2020 г.
9. <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020> Дата обращения: 5.12.2020 г.
10. Cucinotta D., Vanelli M. WHO Declares COVID-19 a Pandemic. *Acta Biomed.* 2020. Vol. 19. N91(1). P. 157–160.
11. Álvarez N.G., Harris S.R. COVIDIOTS: Stories of idiotic acts and bizarre behaviour. 2020. 136 p.
12. John Hopkins Coronavirus Recourse Center. Доступно на : <https://coronavirus.jhu.edu/> Дата обращения: 1.12.2020 г.
13. <https://covid19.who.int/> Дата обращения: 1.12.2020 г.
14. <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-infectieuses/coronavirus/> Дата обращения: 1.12.2020 г.
15. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/index.html> Дата входа: 2.12.2020 г.
16. Потехина Н. Н., Ковалищева О. В., Пискарев Ю. Г. и др. Основы ретроспективного анализа. Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2009.
17. https://www.gouvernement.fr/sites/default/files/document/document/2020/11/conference_de_presse_de_m_jean_castex_premier_ministre_-_point_de_situation_sur_la_lutte_contre_la_covid-19_-_26.11.2020.pdf. Дата обращения: 4.12.2020 г.
18. <https://www.gouvernement.fr/info/coronavirus/les-actions-du-gouvernement> Дата обращения: 6.12.2020 г.
19. «Unlock1»: Malls, Restaurants, Places of worship to reopen June 8. **Доступно на:** <https://www.ndtv.com/india-news/lockdown-extended-till-june-30-malls-restaurants-can-reopen-from-june-8-except-in-containment-zones-2237910>. Дата обращения: 3.12.2020 г.
20. <https://covid19.india.gov.in/document-category/ministry-of-home-affairs/> Дата обращения: 3.12.2020 г.
21. Roux J., Massonaud C., Crépey P. COVID-19: One-month impact of the French lockdown on the epidemic burden. 2020 Apr; DOI: 10.1101/2020.04.22.20075705.
22. Goel K., Arora A., Rehman T., et al. The successful containment of COVID-19 outbreak in Ladakh, India. *Family Med Prim Care.* 2020. N9. P. 5574–5579.
23. Mohite O., Avhad A., Sutar P., et al. Effect of lockdown implementation, environmental & behavioural factors, diet and virus mutations on COVID-19 outcomes: a study on critical containment zones of Indian state of Maharashtra. 2020. doi:10.1101/2020.09.12.20193078.
24. Ramasamy K., Reddy L.S., Sundararajan J. India vs Italy COVID-19 epidemic management analysis. // *Journal of the Social Sciences.* 2020. Vol. 48. P. 845–854.
25. Paolini D., Maricchiolo F., Pacilli M.G., et al. COVID-19 lockdown in Italy: the role of social identification and social and political trust on well-being and distress // *Current Psychology.* 2020. N26. P. 1–8.
26. Silverio A., Di Maio M., Ciccarelli M., et al. Timing of national lockdown and mortality in COVID-19: The Italian experience. *Int J Infect Dis.* 2020. N100. P. 193–195.

References

1. Meo S.A., Alhowikan A.M., Al-Khlaiwi T., et al. Novel coronavirus 2019-nCoV: prevalence, biological and clinical characteristics comparison with SARS-CoV and MERS-CoV. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020;24(4):2012–2019. doi: 10.26355/eurrev_202002_20379.
2. Xie M., Chen Q. Insight into 2019 novel coronavirus. An updated review and lessons from SARS-CoV and MERS-CoV. *Int J Infect Dis.* 2020;94:119–124. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.071
3. Pshenichnaja N.Ju., Lizinfeld I.A., Zhuravljov G.Ju., et al. Jepidemicheskij process COVID-19 v Rossijskoj Federacii: promezhutochnye itogi. *Soobshhenie 1. Infekcionnye bolezni.* 2020;18(3):7–14 (In Russ).
4. Fisayo T., Tsukagoshi S. Three waves of the COVID-19 pandemic. *Postgraduate Med J.* Published Online First: 18.08.2020. doi: 10.1136/postgradmedj-2020-138564.
5. Looi Mun-Keat. Covid-19: Is a second wave hitting Europe? *BMJ.* 2020. 371:m4113. doi: 10.1136/bmj.m4113.
6. Cacciapaglia G., Cot C., Sannino F. Second wave COVID-19 pandemics in Europe: a temporal playbook. *Sci Rep.* 2020. N10:15514. doi: 10.1038/s41598-020-72611-5.
7. Figueiredo M.P.S., Santos A.L.P., Ferreira T.A., et al. Long-term time prediction of cumulative number of deaths in Brazil, China, Germany, Italy, Spain, the United States: an application to COVID-19 S-shaped models. *Research, Society and Development.* 2020;9. N8: e749986565. doi: 10.33448/rsd-v9i8.6565
8. <https://стопкоронавирус.рф/> (In Russ.). Accessed: 4 Dec 2020.
9. <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020> Accessed: 5 Dec 2020.
10. Cucinotta D., Vanelli M. WHO Declares COVID-19 a Pandemic. *Acta Biomed.* 2020;91(1):157–160. doi: 10.23750/abm.v91i1.9397.
11. Álvarez N.G., Harris S.R. COVIDIOTS: Stories of idiotic acts and bizarre behaviour. 2020. 136 p.
12. John Hopkins Coronavirus Recourse Center. Available at: <https://coronavirus.jhu.edu/> Accessed: 1 Dec 2020.
13. <https://covid19.who.int/> Accessed: 1 Dec 2020.
14. <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-infectieuses/coronavirus/> Accessed: 1 Dec 2020.
15. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/index.html> Accessed: 2 Dec 2020.
16. Osnovy retrospektivnogo analiza / N.N. Potehina [et al]; ed. V.V. Shkarina, R.S. Rahmanova. – N. Novgorod: Izd-vo NGMA, 2009 (In Russ.). ISBN 978-5-7032-0754-3.
17. https://www.gouvernement.fr/sites/default/files/document/document/2020/11/conference_de_presse_de_m_jean_castex_premier_ministre_-_point_de_situation_sur_la_lutte_contre_la_covid-19_-_26.11.2020.pdf Accessed: 4 Dec 2020.
18. <https://www.gouvernement.fr/info/coronavirus/les-actions-du-gouvernement> Accessed: 6 Dec 2020.
19. «Unlock1»: Malls, Restaurants, Places Of Worship To Reopen June 8. Available at: <https://www.ndtv.com/india-news/lockdown-extended-till-june-30-malls-restaurants-can-reopen-from-june-8-except-in-containment-zones-2237910> Accessed: 3 Dec 2020.
20. <https://covid19.india.gov.in/document-category/ministry-of-home-affairs/> Accessed: 3 Dec 2020.
21. Roux J., Massonaud C., Crépey P. COVID-19: One-month impact of the French lockdown on the epidemic burden. 2020 Apr; doi: 10.1101/2020.04.22.20075705.
22. Goel K., Arora A., Rehman T. et al. The successful containment of COVID-19 outbreak in Ladakh, India. *Family Med Prim Care.* 2020;9:5574–5579. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_1413_20.
23. Mohite O., Avhad A., Sutar P., et al. Effect of lockdown implementation, environmental & behavioural factors, diet and virus mutations on COVID-19 outcomes: a study on critical containment zones of Indian state of Maharashtra. 2020; doi:10.1101/2020.09.12.20193078.
24. Ramasamy K., Reddy L.S., Sundararajan J. India vs Italy COVID-19 epidemic management analysis. *Journal of the Social Sciences.* 2020;48:845–854.
25. Paolini D., Maricchiolo F., Pacilli M.G., et al. COVID-19 lockdown in Italy: the role of social identification and social and political trust on well-being and distress. *Current Psychology.* 2020;26:1–8. doi: 10.1007/s12144-020-01141-0
26. Silverio A., Di Maio M., Ciccarelli M., et al. Timing of national lockdown and mortality in COVID-19: The Italian experience. *Int J Infect Dis.* 2020;100:193–195. doi: 10.1016/j.ijid.2020.09.006.

Об авторах

- **Анна Петровна Баврина** – к. б. н., доцент, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород. +7 (904) 040-16-94, annabavr@gmail.com. ORCID 0000-0002-8775-7297.
- **Николай Валентинович Саперкин** – к. м. н., доцент, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород. +7 (903) 847-45-89, saperkinnv@mail.ru. ORCID 0000-0002-3629-4712.
- **Ольга Валентиновна Другова** – к. б. н., доцент, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород. +7 (960) 184-72-24, olgadrugova@gmail.com. ORCID 0000-0001-7810-8191.
- **Николай Николаевич Карякин** – д. м. н., ректор ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород. +7 (831) 422-12-50, rector@pimunn.ru. ORCID 0000-0001-8958-6199.
- **Ольга Васильевна Ковалишена** – д. м. н., заведующая кафедрой эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород. +7 (903) 608-39-08, kovalishena@mail.ru. ORCID 0000-0002-3629-4712.

Поступила: 4.02.2021. **Принята к печати:** 15.05.2021.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Anna P. Bavrina** – Cand. Sci. (Bio.), associate professor, Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia. +7 (904) 040-16-94, annabavr@gmail.com. ORCID 0000-0002-8775-7297.
- **Nikolai V. Saperkin** – Cand. Sci. (Med.), associate professor, Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia. +7 (903) 847-45-89, saperkinnv@mail.ru. ORCID 0000-0002-3629-4712.
- **Olga V. Drugova** – Cand. Sci. (Bio.), associate professor, Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia. +7 (960) 184-72-24, olgadrugova@gmail.com. ORCID 0000-0001-7810-8191.
- **Nikolai N. Karyakin** – Dr. Sci. (Med.), rector, Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia. +7 (831) 422-12-50, rector@pimunn.ru. ORCID 0000-0001-8958-6199.
- **Olga V. Kovalishena** – Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Epidemiology, Microbiology and Evidence-Based Medicine, Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia. +7 (903) 608-39-08, kovalishena@mail.ru. ORCID 0000-0002-3629-4712.

Received: 4.02.2021. **Accepted:** 15.05.2021.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

ИНФОРМАЦИЯ РОСПОТРЕБНАДЗОРА

Инфекционная и паразитарная заболеваемость в Российской Федерации в 2020 году

В многолетней динамике, в том числе и за последние десять лет (2010–2020 гг.), отмечена тенденция к снижению заболеваемости для 61 инфекционной и 18 паразитарных болезней. В отношении 29 инфекционных болезней и 6 паразитарных инвазий, напротив, выявлен рост заболеваемости.

В 2020 г. по сравнению с 2019 г. отмечено снижение заболеваемости по 77 формам инфекционных и 23 формам паразитарных болезней (в 2019 г. по сравнению с 2018 г. – снижение по 23 и 11 болезням соответственно). Данная ситуация обусловлена введением комплекса ограничительных мероприятий, связанных с пандемией новой коронавирусной инфекции (COVID-19), снижением интенсивности формирования очагов инфекционных болезней.

Наиболее существенное снижение отмечено по следующим инфекционным нозологиям: энтеровирусные инфекции – в 15,6 раза (в том числе энтеровирусный менингит – в 24 раза), корь – в 3,7 раза, коклюш – в 2,3 раза, эпидеми-

ческий паротит – в 2,3 раза, впервые выявленный бруцеллез – в 3,4 раза, геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) – в 3,6 раза, лихорадка Западного Нила – в 24 раза, лихорадка Ку – в 19 раз, астраханская пятнистая лихорадка – в 8,5 раз, бактериальная дизентерия – в 2,3 раза (в том числе вызванная шигеллами Зонне – в 3,9 раза).

Наиболее значительный рост заболеваемости в 2020 г. зарегистрирован по внебольничным пневмониям – в 3,6 раза (1856,18 на 100 тыс. населения), в том числе по вирусной пневмонии – в 109 раз (783,08 на 100 тыс. населения).

В 2020 г. в Российской Федерации зарегистрировано 37 млн 507 тыс. 161 случай инфекционных и паразитарных заболеваний, что на 13% выше суммы заболеваний по данным 2019 г. (33 млн 086 тыс. 203 случая). Прослеживается слабо выраженная тенденция роста заболеваемости инфекционными болезнями.

Источник: https://www.rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/5fa/gd-seb_02.06-_s-podpisyu_.pdf

<https://doi:10.31631/2073-3046-2021-20-4-103-113>

Менингококковые вакцины новых поколений – первые 20 лет применения

Н. Н. Костюкова*, В. А. Бехало

ФГБУ «НИЦ эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва

Резюме

Актуальность. Менингококковой инфекции (МИ) присущ аэрозольный (воздушно-капельный) механизм передачи, поэтому наиболее рациональным и надежным противоэпидемическим мероприятием является создание невосприимчивости к ней у населения путем массовой иммунопрофилактики. **Цель обзора.** Представить анализ данных литературы об эффективности менингококковых вакцин новых поколений – конъюгированных полисахаридных серогрупп А, С, W и Y и белковых серогруппы В. **Выводы.** В отношении конъюгированных вакцин имеется большое количество достоверных наблюдений, подтверждающих высокую иммунологическую и эпидемиологическую эффективность этих препаратов, в том числе в предотвращении бактерионосительства и в формировании коллективного иммунитета. Они мало реактогенны, во многих странах введены в национальные программы иммунизации и применяются как обязательные (Великобритания) или по эпидемиологическим показаниям. «Пузырьковая» вакцина, состоящая из белков наружной мембраны менингококка серогруппы В, показала высокую эффективность только в тех случаях, когда белковый состав штамма, вызвавшего заболеваемость, соответствовал составу (преимущественно по субтипному антигену PorA) вакцины. Вакцины, полученные генно-инженерным путем и содержащие только несколько белковых антигенов менингококка серогруппы В, с добавлением «пузырьков» или без них, пока трудно оценить из-за небольшого числа наблюдений, связанных с низким распространением этой серогруппы, однако Великобритания также ввела эту вакцину как обязательную для иммунизации младенцев. В то же время новые вакцины серогруппы В вызывают иммунную защиту против некоторых штаммов менингококка других серогрупп – С, W и Y и даже против других видов нейссерий, в частности – гонококка. Это обстоятельство вселяет надежду на создание белковых менингококковых вакцин более широкого спектра специфичности, чем групповой, и даже чем видовой.

Ключевые слова: новые менингококковые вакцины, конъюгированные полисахаридные вакцины, белковые менингококковые вакцины

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Костюкова Н. Н., Бехало В. А. Менингококковые вакцины новых поколений – первые 20 лет применения. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2021;20(4):103–113. <https://doi:10.31631/2073-3046-2021-20-4-103-113>.

Meningococcal Vaccines of New Generations – the First 20 Years of Use

NN Kostyukova**, VA Bekhalo

The National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N. F. Gamaleya, Moscow

Abstract

Relevance. Meningococcal vaccine refers to any of the vaccines used to prevent infection by *Neisseria meningitidis*. Therefore, there is a great scientific and practical interest in the existing and developed meningococcal vaccines. **Aims** the review is to provide an analysis: literature data on the effectiveness of meningococcal vaccines of new generations - conjugated polysaccharide serogroups A, C, W and Y and protein serogroup B. **Conclusions.** With regard to conjugated vaccines, there are a large number of reliable observations confirming the high immunological and epidemiological effectiveness of these vaccine preparations, including the prevention of bacterial carriage and the development of herd immunity. These vaccines are weakly reactogenic, and in many countries, they are introduced into national immunization programs and in some countries are used as mandatory (UK) or in connection with the existing epidemic indications. The protein «vesicle» vaccine based on serogroup B meningococcal outer membrane proteins, showed high efficacy only in those cases when the protein composition of the strain that caused the morbidity corresponded to the composition (mainly in terms of the PorA subtype antigen) of the vaccine. Genetic-engineered vaccines containing only a few serogroup B meningococcal protein antigens with or without the addition of «vesicle» proteins are difficult to evaluate due to the small number of observations associated with low serogroup B prevalence, but in Great Britain, such vaccine was also introduced as mandatory in the national immunization schedule for babies. At the same time, new vaccines of serogroup B induce immune protection against some strains of meningococcus of other serogroups C, W, and Y, and even against other species

* Для переписки: Костюкова Наталья Николаевна, д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник ФНИЦ эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи. +7 (499) 193-61-51, +7 (499) 249-69-24, nathakos@mail.ru ©Костюкова Н. Н. и др.

** For correspondence: Kostyukova Natalya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher of The National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N. F. Gamaleya. +7 (499) 193-61-51, +7 (499) 249-69-24, nathakos@mail.ru. © Kostyukova NN, et al.

of *Neisseria*, in particular - *gonococcus*. This circumstance gives rise to hope for the development of protein meningococcal vaccines with a wider spectrum of specificity than the group, and even than the species.

Keywords: new meningococcal vaccines, conjugated polysaccharide vaccines, meningococcal protein vaccines.

No conflict of interest to declare.

For citation: Kostyukova NN, Bekhalo VA. Meningococcal Vaccines of New Generations – the First 20 Years of Use Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2021;20(4): 103–113 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-4-103-113>.

Менингококковой инфекции (МИ) присущ аэрозольный (воздушно-капельный) механизм передачи, поэтому наиболее рациональным и надежным противоэпидемическим мероприятием является создание невосприимчивости к ней у населения путем массовой иммунопрофилактики.

Известно, что вакцины, основанные на факторах патогенности возбудителя (например, анатоксины), являются высокоэффективными. Это положение напрямую относится к вакцинам против МИ. С начала XX века было предложено несколько вакцин против МИ, но только к 1960–1970 гг. стало ясно, что высокой эпидемиологической эффективностью обладают вакцины, основанные на капсульном полисахариде – важнейшем факторе патогенности менингококка [1,2]. Сам по себе капсульный полисахарид *Neisseria meningitidis* (*N.m.*) безвреден. Его роль как фактора патогенности состоит в защите бактерии от фагоцитоза и лизиса под действием комплемента и специфических антител. Капсульные полисахариды *N.m.* представляют собой крупные полимеры с молекулярным весом порядка сотен тысяч кДа. У разных штаммов менингококка капсульные полисахариды неодинаковы по структуре и антигенной специфичности, на основании чего вид *N.m.* подразделяется на 12 серологических групп, из которых серогруппы А, В, С, X, Y, W имеют эпидемиологическое значение. Однако высокомолекулярные капсульные полисахариды менингококка являются Т-независимыми антигенами, то есть не формируют иммунологическую память и безответны для маленьких детей (0–3 лет) – основной группы риска для МИ. Вызываемая ими защита кратковременна [3–6]. Как показал опыт 70–90-х гг. прошлого столетия, полисахаридные вакцины имеют смысл применять только для кратковременной защиты лиц из групп риска – подростков и взрослых, например, молодежи, недолго проживающей в общежитиях, рекрутов первого года службы, туристов, отправляющихся в эндемичные территории и т.п. [7]. Однако эти недостатки удалось устранить благодаря конъюгации полисахарида с белком, по примеру полисахаридной конъюгированной вакцины против *Haemophilus influenzae* серотипа b [8] и типовых пневмококковых вакцин [9]. Для конъюгации обычно используется хорошо изученный безвредный белок – столбнячный или дифтерийный анатоксин. К настоящему времени накопилось достаточно наблюдений об эффективности менингококковых конъюгированных вакцин в отношении

большинства эпидемиологически значимых серогрупп А, С, Y, W, завершается работа по внедрению вакцины против серогруппы X. Безопасность одной из предложенных четырехвалентных вакцин была, в частности, показана в России в контролируемом опыте [10]. В список полисахаридных вакцин не вошла вакцина против менингококка серогруппы В, так как капсульный полисахарид этой серогруппы очень нестоек и, главное, близок по составу тканям человека, что может вызвать аутоиммунные реакции организма. Однако это препятствие удалось преодолеть путем создания вакцины против *N.m.* серогруппы В на основе ее поверхностных белковых антигенов.

Существенным препятствием для изучения иммунологической эффективности менингококковых вакцин является невозможность исследовать их *in vivo*, так как животные невосприимчивы к МИ. Однако разработанная в 60–70-е гг. XX века серологическая реакция – бактериолиз менингококка в присутствии человеческих антител и комплемента коррелирует со степенью защищенности конкретного лица и может считаться «золотым стандартом» [11].

В России в последние годы среди заболевших генерализованной формой МИ (ГФМИ) отмечается увеличение доли менингококков серогрупп А и С, а также появление и рост почти не встречавшейся ранее серогруппы W (до 32% – в 2017 г.). Серогруппы А, В и С распределены среди заболевших примерно поровну [12].

Полисахаридные конъюгированные и белковые менингококковые вакцины появились на рубеже XX – XXI веков и стали применяться в разных странах мира. К настоящему времени накопилось достаточно данных для оценки их эффективности, чему и посвящен настоящий обзор.

Полисахаридные конъюгированные вакцины

Самым ранним и одновременно наиболее демонстративным примером применения конъюгированной вакцины явилось использование вакцины против менингококка серогруппы С в Великобритании.

В 90-е гг. прошлого века в ряде западноевропейских стран отмечен рост заболеваемости МИ за счет *N.m.* серогруппы С. В 1999 г. Великобритания стала первой страной, внедрившей в рутинную практику иммунизацию детей (в возрасте 1, 3 и 4 месяцев) и одной инъекции до 18 лет конъюгированной вакциной серогруппы С. Позднее (с 2004 г.) схема

изменилась – прививают в 3 и 4 месяца с бустером в 12 месяцев жизни и охватывают ревакцинациями лиц до 24 лет. В течение первых лет после введения вакцины С отмечено существенное снижение (на 87%) заболеваемости, вызванной *N.m.* этой серогруппы, число смертей снизилось с 76 в 1999 г. до 5 в 2001 г. [13]. Через 10 лет после внедрения вакцины (2008–2009 гг.) среди лиц моложе 20 лет заболеваемость МИ снизилась с 5,34 до 0,03 на 100 тыс. населения преимущественно за счет серогруппы С. В Англии в последние годы (2017–2019 гг.) случаи, вызванные этой серогруппой, составляют лишь 5–10% всех случаев ГФМИ [14]. Однако внезапное (эмергентное) появление случаев ГФМИ за счет серогруппы W привело в 2015 г. к необходимости включения в рутинную иммунизацию прививок четырехвалентной конъюгированной вакциной АСУW для молодежи 14–15 лет и студентов 1-го курса университетов [15]. В этом же году в Великобритании была введена иммунизация младенцев рекомбинантной белковой вакциной против серогруппы В. В результате этих мероприятий заболеваемость ГФМИ в Англии за последние 5 лет не превышает 1,0 на 100 тыс. населения при ежегодной летальности 5,0–7,0 [14].

Начиная с первых лет XXI века конъюгированные полисахаридные, преимущественно 4-валентные, вакцины используются в странах Европейского Союза [16]. Приняты разные программы иммунизации: рутинная или по эпидемическим показаниям, и/или для групп повышенного риска. Заболеваемость ГФМИ в среднем по странам Европы в последние годы не превышает 0,3–0,7 на 100 тыс. населения [15].

В США с 2005 г. рекомендуется вакцинировать подростков (11–12 лет) конъюгированными вакцинами с ревакцинацией в 16 лет. Заболеваемость держится на низких показателях (в т.ч. среди детей до 1 года – 1,2) при летальности 16,2% [17].

Показательным примером является вакцинопрофилактика МИ в Саудовской Аравии, где в 2000–2001 гг. возник подъем заболеваемости за счет высоковирулентного клона СС-11, принадлежащего к редкой ранее серогруппе W, которая составила 78% из всех случаев ГФМИ. Занос этого клона с последующим распространением его во многих странах связан с прибытием большого числа паломников в г. Мекка на ежегодный религиозный праздник – хадж [18]. Введение 4-валентной конъюгированной вакцины оборвало распространение серогруппы W и снизило заболеваемость ГФМИ с 0,2 в 1995–1999 гг. (годы, предшествующие подъему заболеваемости) до 0,06 на 100 тыс. населения. Во время подъема заболеваемость составляла 1,4 [19].

Особого рассмотрения требует краткий анализ вакцинопрофилактики МИ в странах субэкваториальной Африки. МИ была занесена в эти районы Африки в конце XIX века из европейских стран в связи с интенсификацией морских

сообщений между континентами. Распространению инфекции по районам севернее экватора в XX веке способствовало строительство Трансафриканского шоссе, вызвавшее вовлечение в стройку большого числа рабочих и их семей из окружающих стран. Усилению передачи менингококка способствовали сухие сезоны, сопровождавшиеся песчаными бурями, с ноября по май, что вынуждало людей находиться длительное время в переуплотненных хижинах. Эти же бури способствовали травмированию песком слизистых оболочек носоглотки, что содействовало возникновению ГФМИ [20]. К середине XX века в Африке сформировался «пояс менингита», в который входят 26 стран от Сенегала до Эфиопии. Подъемы ГФМИ происходили каждые 5–12 лет с показателем заболеваемости на пике от 100 и выше (вплоть до 10 тыс. на 100 тыс. населения) [21]. Заболеваемость в основном была вызвана серогруппой А. Применение полисахаридной неконъюгированной вакцины в 70–80-е гг. прошлого века снижало заболеваемость только на несколько лет [2]. В начале XX века в связи с появлением высокоиммуногенных конъюгированных вакцин была предпринята массовая вакцинация населения стран «пояса менингита». ВОЗ совместно с фондом Билла и Мелинды Гейтс и другими общественными организациями заказали в Индии (Serum Institute) выпуск конъюгированной вакцины серогруппы А – (основного возбудителя ГФМИ в «поясе») – MenAfriVac по очень низкой цене – 0,5 доллара за 1 дозу. Вакцина содержала 5 мкг полисахарида, конъюгированного со столбнячным анатоксином. Такие же вакцины других производств стоили по 40–80 долларов за дозу [22]. Прививали всех лиц от 1 года до 29 лет [2,21]. В 2010 г. были привиты декретированные группы лиц трех стран – Буркина-Фасо, Мали и Нигер и в течение 2011–2016 гг. – остальные 23 страны [21]. В 22 странах из 26 было привито 304 984 726 человек, после чего в 8 странах вакцинация была введена в рутинную практику [23]. В большинстве стран было охвачено прививками 98% целевого контингента. К сожалению, далеко не во всех странах удалось наладить бактериологическое подтверждение случаев ГФМИ и даже их точный учет. Поэтому достоверные результаты удалось получить не по всем странам и не за весь последующий период времени, прошедший после завершения кампании. Однако даже отрывочные сведения по некоторым странам позволяют оценить значимость этого беспрецедентного мероприятия.

Так, к 2016 г. в 9 странах «пояса» число случаев, вызванных серогруппой А, снизилось на 99% [24]. Из 2898 бактериологически подтвержденных случаев в 2017 году только 0,8% были вызваны серогруппой А [22]. На примере республики Чад была показана несомненная высокая эпидемиологическая эффективность конъюгированной полисахаридной вакцины А [22]. Там в 2012 г. удалось привить только половину избранного контингента;

среди привитых заболеваемость снизилась почти до 0, тогда как в непривитой части заболеваемость составляла 8,0 на 100 тыс. жителей. После охвата всего населения, подлежащего иммунизации, в 2013 г., заболеваемость исчезла и там. В Буркина-Фасо число случаев, вызванных *N.m.* серогруппы А, снизилось более чем на 99% [23].

На основании заключения после 5-летних испытаний в Африке ВОЗ рекомендует для «пояса менингита» введение 1 дозы конъюгированной вакцины всем детям в возрасте 9–18 месяцев.

Однако длительность приобретенной защиты пока неизвестна. Для дальнейшего поддержания благополучия, как показали Yaro S. с соавт. [25], надо ревакцинировать хотя бы маленьких детей, привитых в возрасте 1–4 года, и через 8 лет для поддержки достаточного уровня защищенности.

Несмотря на успешное применение конъюгированной вакцины серогруппы А эпидемии ГФМИ в «поясе менингита» Африки не прекратились за счет появления других серогрупп менингококка – нового клона С, вирулентного клона W (СС-11) и X [26–28]. Штаммы серогруппы С не встречались в Африканском «поясе» с 1970-х гг. прошлого века. Однако они появились в 2013–2014 гг. в Нигерии и Нигере и в 2015–2017 гг. распространились на соседние страны, свободные уже от серогруппы А [21]. Они относились к неизвестному ранее клону 10217. Серогруппа W была занесена пилигримами из Саудовской Аравии в 2001 г. и распространилась в Нигере, Нигерии, Буркина-Фасо и других странах «пояса» в 2013–2017 гг. Штаммы серогруппы W были родственны глобально распространенному вирулентному клону комплекса СС-11. Эти события вызвали необходимость внедрения 4-валентной конъюгированной недорогой вакцины для стран африканского «пояса менингита». Такая вакцина создана и лицензируется в настоящее время. Однако в ряде этих стран начали применять уже существующие 4-валентные вакцины. Успешное применение такой вакцины в отношении серогруппы W продемонстрировано в нескольких районах Того с показателем заболеваемости 78,8 на 100 тыс. жителей. Вакцинация началась с 8-й недели от начала подъема; к 29-й неделе заболеваний практически не отмечалось [29].

Серогруппа X почти не встречалась во всем мире, но в 2013–2016 гг. она стала обнаруживаться в странах Африканского «пояса», и к 2017 г. ее доля в структуре выявляемых серогрупп менингококка дошла до 22% [21]. В 2011–2014 гг. были созданы полисахаридные вакцины серогруппы X, конъюгированные с различными белками, а в 2014 г. предложена 5-валентная вакцина А, С, X, Y и W. В 2018 г. опубликованы результаты 1-й фазы ее клинического изучения, показавшие ее безопасность и высокую иммуногенность [28].

Одной из важнейших причин эпидемиологической эффективности конъюгированных полисахаридных вакцин явилась вызываемая ими иммунная

защита не только от ГФМИ, но и от носительства менингококка. Неконъюгированные вакцины или не оказывали заметного влияния на распространение носительства менингококка гомологичной серогруппы, или это влияние было кратковременным [2]. О снижении носительства менингококка после применения конъюгированной вакцины серогруппы С сообщили британские исследователи, первые применившие такую вакцину в массовом масштабе [30]. Они отметили, что распространение носительства *N.m.* этой серогруппы среди 15–17-летних студентов снизилось с 1999 г. (начало применения вакцины) к 2001 г. на 94%.

Применение квадριвалентной конъюгированной вакцины А, С, Y, W выразилось не менее заметно на распространенности бактерионосительства этих серогрупп. Если перед началом первой вакцинации в Великобритании носительство среди молодежи 15–19 лет (самой поражаемой возрастной группы) составляло 16,6%, то через 20 лет планового применения вакцин С и 5 лет применения 4-х валентных вакцин носительство снизилось до 7,23%. Снижение касалось всех четырех серогрупп менингококка, причем носительство серогруппы С упало на 96,6% [31].

Массовый охват конъюгированной вакциной серогруппы А в Африканском «поясе менингита» немедленно отразился на распространении носительства *N.m.* этой серогруппы. Так, в Чаде перед началом вакцинации было выявлено 0,6–0,7% носителей этой серогруппы, а через 6 месяцев – только 0,02%. В Буркина-Фасо в одном из районов перед началом массовой иммунизации вакциной серогруппы А было выявлено 80 носителей этой серогруппы, а через 13 месяцев после вакцинации – ни одного, при том, что распространенность других серогрупп менингококка возросла за этот период с 5% до 7% [13].

Обзор исследований о влиянии конъюгированных вакцин на носительство менингококка в странах Африканского «пояса» [32] показал, что в целом распространенность носительства в 2020–2021 гг. после начала охвата прививками вакциной серогруппы А в 2010 г. не снизилась по сравнению с допрививочным периодом (3,8%), и составляла 5,0% но доля штаммов серогруппы А среди носителей упала с 10% до 0. Средние показатели не снизились и даже немного выросли за счет появления и распространения менингококков серогрупп С, W и X.

Прямое влияние вакцинации на носительство объясняют специфическим иммунным бактерицидным действием слюны и слизи носоглотки на менингококк. Голландские исследователи на большом материале показали, что специфические антитела к капсульным полисахаридам менингококка появляются в слюне как после первичной иммунизации четырехвалентной вакциной, так и после бустерной дозы. При этом количество IgA увеличивалось в 2–3 раза, но снижалось через 1 год до исходного

уровня, тогда как содержание IgG возрастало в 10 раз и более и держалось дольше. Степень корреляционной связи между содержанием IgG в слюне и в сыворотке крови была сильная – от 0,51 до 0,88 [33]. IgG попадают в слюну и в секрет слизистой из крови и, следовательно, отражают концентрацию этих антител в крови. На этом основании авторы предлагают использовать определение IgG в слюне хотя бы через год после прививки конъюгированной вакциной и, если возможно, позднее для мониторинга иммунологической защищенности привитых [34]. Существенное увеличение IgG в слюне у привитых конъюгированными по сравнению с привитыми неконъюгированными вакцинами, отметили еще в первые годы нашего века [35]. Недавно в эксперименте на культуре бронхиального эпителия человека с помощью флюоресцентной микроскопии было показано, что IgG от привитых конъюгированной вакциной серогруппы С задерживают распространение менингококка по поверхности эпителия и его инвазию в клетки [36].

Снижение числа больных МИ и носителей менингококка среди привитых сопровождалось в ряде случаев достоверным снижением заболеваемости (и носительства) среди непривитых. Это произошло благодаря существенному снижению числа источников МИ, не только больных, но и носителей, которые являются основным резервуаром этой инфекции. Такое снижение заболеваемости непривитых в окружении привитых называют популяционным или коллективным иммунитетом (в англоязычной литературе – стадным, herd). В отношении полисахаридных неконъюгированных вакцин это отметить не удалось по причине отсутствия или слабого влияния вакцинации на распространенность носительства [37], что связывают с кратковременностью иммунного ответа (за счет IgM) и отсутствием иммунологической памяти. Капсульные полисахариды, соединенные с белком, являются полноценными антигенами и вызывают Т-зависимый иммунный ответ, что приводит к переключению продукции иммуноглобулинов с IgM на IgG и формированию иммунологической памяти [4]. Впервые возникновение популяционного иммунитета после прививок конъюгированной вакциной серогруппы С отметили английские исследователи. Так, массовая иммунизация детей и молодежи этой вакциной в Англии в 1999 г. привела к снижению заболеваемости среди невакцинированных лиц с 0,55 до 0,11 на 100 тыс. населения [38]. К 2003 г. отмечено существенное снижение заболеваемости, вызванной этой серогруппой, среди всех возрастных групп [39]. Сходное явление – снижение заболеваемости до 93% среди непривитых в окружении привитых отмечено в Нидерландах [40], Канаде, Испании после массовой иммунизации конъюгированной вакциной серогруппы С [41]. Выявить проявление популяционного иммунитета в Африканском «поясе» очень трудно в связи с разнообразием показателей

носительства серогруппы А – от 0,3 до 30%. Тем не менее влияние массовой иммунизации конъюгированной вакциной серогруппы А на снижение заболеваемости среди непривитых удалось отметить в ряде стран и районов «пояса» [41].

Аналогичное явление показано и для 4-валентной конъюгированной вакцины серогрупп А, С, Y, W. В Великобритании. Эта вакцина включена в национальную программу иммунизации в связи с появлением штаммов серогруппы W, как уже указывалось, в 2015 г. Прививают лиц из групп риска – детей 12–14 лет и студентов до 25 лет [42].

Однако проявление популяционного иммунитета происходит только при высокой степени охвата прививками восприимчивого населения. Например, массовая иммунизация маленьких детей 4-валентной конъюгированной вакциной в Чили не привела к снижению заболеваемости среди непривитых, хотя среди привитых заболеваемость упала на 92,3% [43]. В своем обзоре публикаций о влиянии конъюгированных полисахаридных менингококковых вакцин на заболеваемость непривитого населения S.A, Clark & R. Borrow пришли к выводу, что популяционный иммунитет проявляет себя при условии, когда вакцинации подвергнуты группы населения с наивысшим распространением носительства, что не относится к маленьким детям [41].

Успех применения конъюгированных полисахаридных менингококковых вакцин стимулирует их производство. В настоящее время в Индии (Serum Institute) готовятся и ждут лицензирования недорогие варианты поликомпонентных вакцин для Африки –пятивалентная ACXYW, двух- и трехвалентные AX и CWY, конъюгированные с дифтерийным или столбнячным анатоксинами.

В России в настоящее время зарегистрированы полисахаридные вакцины серогрупп А, А+С и четырехвалентная ACYW, а также конъюгированные полисахаридные вакцины – серогруппы С и четырехвалентная ACYW.

Вакцины против инфекции, вызванной менингококком серогруппы В

Выше уже указывалось, что создать вакцину на основе капсульного полисахарида менингококка серогруппы В не удастся. Однако именно эта серогруппа ответственна за 74% случаев МИ в Европе в последние 20 лет при общем уровне заболеваемости не выше 1,0 на 100 тыс. населения [16,21]. Основная причина неудач – сходство капсульного полисахарида В с некоторыми тканями человека, а также крайняя нестабильность этого соединения. Для создания вакцины серогруппы В используются белки наружной мембраны, расположенной в бактериальной клетке непосредственно под капсульным слоем. Белки наружной мембраны менингококка обладают разной степенью специфичности – от узко клональной до видовой и даже межвидовой, а также разной степенью

иммуногенности. Многие из этих белков обладают свойствами факторов патогенности (адгезинов, инвазинов, антифагоцитарным и антикомплементарным действием и т.п.). Наиболее иммуногенным белковым поверхностным антигеном менингококка является типовой порин А (PorA или P1.), характеризующийся внутривидовым (субтиповым) разнообразием. На основании изучения белков наружной мембраны менингококка серогруппы В в 80-е годы прошлого века были созданы так называемые «пузырьковые» вакцины [2,5]. После отделения наружной мембраны от клетки и удаления из ее состава липополисахарида, обладающего свойствами эндотоксина, частички мембраны скручиваются и приобретают форму бочонков или пузырьков. Пузырьковые вакцины, приготовленные из штамма, аналогичного по антигенному составу штамму, вызвавшему заболевание, были успешно применены во время вспышек МИ, вызванных серогруппой В, в двух островных государствах – на Кубе 1991–2008 гг. и в Новой Зеландии в 2004–2008 гг. [44,45]. На Кубе благодаря массовому охвату в общей сложности свыше 10 млн человек (в возрасте от 3 месяцев до 20 лет) заболеваемость МИ, вызванная серогруппой В, снизилась с 14,4 до 0,1 на 100 тыс. населения. В Новой Зеландии при охвате лиц в возрасте от 0 до 20 лет в 2004–2008 гг. заболеваемость МИ, вызванная серогруппой В, снизилась с 17,4 до 2,2 на 100 тыс. населения; эпидемиологическая эффективность вакцины оценена как 73–77% [21]. В Нормандии (область Франции) пузырьковая вакцина, приготовленная из штамма, генетически близкого по PorA к штамму, вызвавшего заболеваемость, в 2006–2012 гг. вводилась лицам в возрасте от 0 до 20 лет, что привело к снижению заболеваемости с 31,6 до 5,8 на 100 тыс. населения уже после первого курса прививок [46]. Однако эта вакцина бывает высоко эффективна только тогда, когда входящие в ее состав субтиповые антигены, то есть белки Por A, совпадают с субтипом менингококка, вызвавшего подъем заболеваемости. Поэтому первая пузырьковая вакцина, испытанная в двойном слепом контролируемом опыте в Норвегии в 1988 г., проявила недостаточную эффективность – только 57,2% [47]. Более того, пузырьковые вакцины оказались недостаточно иммуногенны для маленьких детей – основной группой риска для МИ, вызванной серогруппой В [46].

В 2000 г. итальянские и норвежские исследователи при участии англичан [48] создали вакцину против менингококка серогруппы В из белков, выявленных методом «обратной вакцинологии» [49]. С помощью полногеномного секвенирования менингококка серогруппы В было отобрано 350 генов, кодирующих наиболее вероятные протективные антигены. Эти антигены были получены путем рекомбинаций в кишечной палочке, очищены и изучены на способность вызывать бактерицидные антитела к менингококку [2]. В результате

было отобрано 3 рекомбинантных поверхностных белка, мало изученных ранее. В их число входили: белок, связывающий фактор Н комплемента (fHbp) [50], липопротейн NHBA, связывающий гепарин, и белок NadA, способствующий адгезии менингококка к эпителию и инвазии в ткани [51,52]. Полученные 3 белка, по 50 мкг каждый, 0,25 мкг пузырьковой новозеландской вакцины, а также гидроокись алюминия в качестве адъюванта, составили новую вакцину 4CMenB, выпускаемую фирмой GlaxoSmithKline под названием «Bexsero» [2,53]. Вскоре была приготовлена вторая вакцина «Trumenba» фирмы Pfizer, содержащая только 2 варианта белка fHbp [2,54]. Обе вакцины слабореактогенны, иммуногенны для маленьких детей, в том числе в возрасте до одного года [46]. По антигенному составу они соответствуют большинству серологических вариантов циркулирующих диких штаммов менингококка серогруппы В. В 2013–2015 гг. обе вакцины были лицензированы в странах ЕС и США. Они уже имеются в продаже, и за последние годы накопились данные об их эффективности. Для выявления соответствия антигенов вакцины антигенам штаммов, циркулирующих в этих странах, была разработана специальная стандартизованная тест-система, основанная на бактерицидной реакции – MATS (Meningococcal Antigen Typing System). Для 14 европейских стран, США и Канады показано, что вакцина серогруппы В по антигенному составу соответствовала большинству циркулирующих штаммов менингококка серогруппы В – для Великобритании – в 70%, для стран ЕС – в 78%, для США – 91%, для Канады – в 66% [46,53]. У вакцин достаточно полно изучалась иммунологическая эффективность. По обобщенным данным по Великобритании, на 2 прививки вакциной Bexsero по схеме 2–4 месяца с бустером через 6 месяцев возникал иммунный ответ к штаммам серогруппы В в 83%, в том числе к штаммам, из которых готовилась вакцина, – в 91% [55]. Антитела у подростков, привитых этой вакциной, сохранялись после вакцинации через 4–7,5 лет [55]. Сейчас эта вакцина лицензирована не только в Великобритании, но в Ирландии, Италии, Литве. Для младенцев рекомендованы две прививки и 1 бустер, для подростков – только две прививки с интервалом 1 месяц. В отношении вакцины Trumenba показано, что через 4 года после вакцинации защитные бактерицидные титры ($\geq 1:4$) выявлены у 50% привитых, но к некоторым штаммам снижение отмечено уже через 9–11 месяцев [53]. Это связано с выраженной качественной и количественной гетерогенностью антигенного состава циркулирующих менингококков серогруппы В.

Однако выявить эпидемиологическую эффективность двух новых генно-инженерных менингококковых вакцин, как это было с пузырьковыми вакцинами, пока не удалось. В первую очередь это связано с невысоким уровнем заболеваемости, вызываемой менингококком серогруппы В в последние

годы, с отсутствием очагов с числом пострадавших, равных и превышающих 2 человека, не говоря уже о пораженных территориях типа Кубы и Новой Зеландии. В литературе имеются лишь отдельные примеры. Так, в Канаде, в районе Квебек в 2014 г. по эпидемическим показателям были привиты хотя бы 1 раз 43 740 лиц в возрасте от 2 месяцев до 20 лет вакциной Bexsero. На протяжении двух лет у привитых случаев заболеваний не наблюдалось, в то время как у непривитых отмечено 2 случая. По истечении 4 лет после прививок эффективность вакцинации оценена как 79% [56]. В Великобритании через 3 года после применения вакцины Bexsero при охвате 88% целевого контингента эпидемиологическая эффективность препарата была оценена как 53%, а в возрастной группе, наиболее поражаемой менингококком серогруппы B (маленькие дети), – 75% [57].

В обзоре, посвященном вспышкам в университетах США в 2013–2018 гг., среди коллективов студентов численностью от 3500 до 35 000 человек произошло 39 вспышек, вызванных менингококком серогруппы B, с числом пострадавших от 2 до 9 человек. На всех этих вспышках были применены рекомбинантные вакцины Bexsero или Trumenba. Охват прививками хотя бы одной дозой колебался от 14 до 98% лиц. Результаты получены нечеткие: повторных случаев не было в 5 вспышках из 10; в 1 случае заболевание возникло через 5 дней после вакцинации, в одном – через 7 дней и в трех – через 100 дней и позднее [58]. Как видно из немногочисленных литературных источников, посвященных новым генно-инженерным вакцинам Bexsero и Trumenba, сведения об их эпидемиологической эффективности весьма скудны.

Однако вакцины серогруппы B иногда были эффективны в отношении некоторых штаммов других серогрупп и даже видов (*Neisseria gonorrhoeae*). Гены, кодирующие у менингококка серогруппы B белки fHbp, HNBA и NadA, встречаются и у других серогрупп. Следовательно, могут возникать и перекрестно-реагирующие антитела [53]. Действительно, Ladhani S.M. с соавт. в 2016 г. показали, что в сыворотках детей, привитых вакциной Bexsero, имелись бактериолитические антитела к штаммам серогруппы вирулентного клона CC-11 за счет общих антигенов HNBA и NadA [59]. Сходные результаты получены с сыворотками младенцев, привитых Bexsero. Показано, что 74% из 147 штаммов не-B серогрупп, принадлежащих к разным клональным комплексам и выделенных в разных странах Европы и в Бразилии, погибали под действием антител сывороток младенцев, привитых Bexsero [60]. Вакцина Trumenba (на основе только двух вариантов белка fHbp) также вызывала выработку бактерицидных антител в отношении штаммов различных серогрупп. Наличие и количество fHbp варьирует у разных штаммов независимо от серогруппы. При использовании штаммов серогрупп не-B с умеренной экспрессией белка fHbp

оказалось, что после 2 или 3 прививок от 53 до 100% вакцинированных лиц имели бактерицидные антитела в защитных титрах ($\geq 1:8$) против штаммов серогрупп C, W, Y и X и в 20–28% – против штаммов серогруппы A. Титры были не ниже, чем у привитых четырехвалентной конъюгированной полисахаридной вакциной ACWY [61]. Сходные результаты получены Beeslar J. с соавт. в 2020 г. [62]

И совершенно неожиданными оказались сообщения об умеренной эпидемиологической эффективности менингококковой вакцины серогрупп B против гонореи. Так, массовое применение пузырьковой вакцины во время подъемов заболеваемости МИ, вызванных серогруппой B, на двух островных территориях – Куба (1991–2008 гг.) и Новая Зеландия (2004–2008 гг.), о чем уже сообщалось выше, привело к снижению заболеваемости гонореей в среднем на 31%. [44,45]. Сходные результаты получены в Норвегии, где в 1988–1992 гг. по эпидемическим показателям были привиты против МИ пузырьковой вакциной подростки 13–15 лет. Через несколько лет у привитых этой вакциной была изучена заболеваемость гонореей, которая через 2 года упала в два раза после прививок у мужчин, после чего снижение прекратилось (авторы объясняют это вовлечением гомосексуалистов, интенсифицировавших эпидемический процесс); у женщин к 2008 году произошло снижение в 7 раз [63]. Близкие результаты получены при применении генно-инженерной вакцины Bexsero в Канаде, где в трех районах провинции Квебек по эпидемическим показателям в отношении МИ в 2014 г. была проведена широкомасштабная иммунизация всех лиц в возрасте от 0 до 20 лет. Удалось охватить 82% целевого населения. С 2014 г. по 2017 г. в возрастной группе 14–20 лет отмечалось снижение заболеваемости гонореей, тогда как среди лиц старше 21 года – увеличение. Косвенным контролем для проверки эффективности вакцины явился рост генитального хламидиоза во всех возрастных группах в этот же период [64].

В 2009 г. кубинские исследователи показали, что при парентеральном и интраназальном введении пузырьковой вакцины серогруппы B, особенно с адъювантом (усиливающим иммунный ответ), в слюне появляются антитела класса IgA, перекрестно реагирующие не только с менингококками разных серогрупп, но и с гонококком [Perez, 2009]. Далее оказалось, что даже один компонент вакцины Bexsero – липопротеин HNBA вызывает иммунный ответ к гонококку. Антитела к этому белку блокируют связывание гонококка с гепарином и его прикрепление к эпителиальным клеткам шейки матки и уретры, а также вызывают бактериолиз гонококков и их опсонофагоцитоз [65,66]. Ген этого белка имеется у большинства штаммов не только менингококка, но и гонококка. Не исключено, что и другие антигены современных вакцин против *N.m.* серогруппы B могут защищать от гонококка. Показано, что 57 белков, содержащихся

в «пузырьках» вакцины, сходны у обеих нейссерий и могут участвовать в перекрестной защите [67].

Представленные материалы свидетельствуют, с одной стороны, о неполном соответствии современных менингококковых вакцин серогруппы В антигенному составу циркулирующих штаммов, что снижает значимость этих вакцин для профилактики инфекции, вызванной данной разновидностью. Но, с другой стороны, эти вакцины оказались иммуногенны в отношении некоторых менингококковых штаммов других серогрупп и даже гонококка. Полученные факты открывают перспективы создания разных вариантов белковых вакцин против менингококковой и гонококковой инфекций.

В отличие от конъюгированных полисахаридных вакцин, роль которых в предотвращении менингококкового носительства и формировании коллективного иммунитета доказана (см. выше), в отношении белковых менингококковых вакцин пока этого выявить не удалось. При проведении 3-й фазы рандомизированного опыта среди более 3000 студентов 18–24 лет через 4–12 месяцев после двух прививок вакциной 4СMenВ отмечено небольшое, но статистически значимое снижение носительства всех серогрупп менингококка, но для серогруппы В разница была статистически недостоверна [68]. В обширном исследовании, проведенном в Южной Австралии с участием подростков 10–12 лет и 15–18 лет, иммунизированных вакциной 4СMenВ, авторы не нашли различий в распространении носительства среди привитых и непривитых через 1 год после прививки [69]. В группах привитых и непривитых распространенность носительства менингококка, в том числе штамма, вызвавшего заболевания, была одинаковой – 2,5%. Не выявили существенных различий в распространенности бактерионосительства под влиянием вакцинации против менингококка

серогруппы В и авторы нескольких обзоров литературы, посвященных этому вопросу [41,53,70].

На модели культуры бронхиального эпителия показано, что IgG сывороток после прививок пузырьковой и двумя генно-инженерными вакцинами против серогруппы В не влияли на процесс колонизации эпителия менингококком [36].

Представленные материалы свидетельствуют об отсутствии четкого влияния современных вакцин против серогруппы В на носительство менингококков гомологичной и гетерологичных групп.

В России вакцины против менингококков серогруппы В пока не зарегистрированы.

Заключение

Приведенные данные литературы являются лишь небольшой долей публикаций – от отдельных наблюдений до всеобъемлющих обзоров, посвященных современным менингококковым вакцинам. Все авторы сходятся в заключении о значительной эпидемиологической эффективности полисахаридных конъюгированных вакцин, их высокой иммунологической активности и низкой реактогенности. Однако пока не накопилось достаточных данных о длительности сохранения иммунной защиты, не до конца отработаны сроки для ревакцинаций.

В отношении белковых вакцин против менингококка серогруппы В имеется двойное мнение: с одной стороны, они не всегда совпадают по составу с антигенами циркулирующих штаммов менингококка, что снижает их эффективность; с другой – эти вакцины могут содержать протективные антигены в отношении штаммов других серогрупп и даже видов. Можно надеяться, что с помощью методов «обратной вакцинологии» и других современных подходов удастся создать вакцину, обеспечивающую длительную защиту против всего вида менингококка, а также разработать вакцину против гонореи.

Литература

- Gotschlich E.C., Liu T., Artenstein M.S. Human immunity to meningococcus. III. Preparation and immunological properties of the group A, group B and group C meningococcal polysaccharides. *J. Exp. Med.* 1969. 128:1369–1365.
- Костюкова Н. Н., Бехало В. А. Современные менингококковые вакцины: сильные и слабые стороны, ближайшие перспективы. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика.* 2016;4:64–73.
- Устинникова О. Б., Алексеева И. А., Абрамцева М. В., Немировская Т. И., Мовсесянц А. А. Полисахаридные вакцины. Актуальные подходы к вопросам экспертной оценки качества. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика.* 2020;5:104–111.
- Колесников А. В., Козырь А. Н., Шемякин И. Г., Дятлов И. А. Современные представления о механизме активации иммунного ответа конъюгированными полисахаридными вакцинами. *Журн. микробиол.*, 2015; №3:97–10.
- Абрамцева М. В., Тарасов А. П., Немировская Т. И. Менингококковая инфекция: конъюгированные полисахаридные менингококковые вакцины и вакцины нового поколения. Сообщение 3. Биопрепараты, профилактика, диагностика, лечение. 2016, 6 (1):3–13.
- Харсеева Г. Г., Тюкавкина С. Ю. Основы вакцинологии. Оценка поствакцинального иммунитета (материал для подготовки лекций). *Инфекционные болезни*, 2020, 9(3):106–118.
- Meningococcal vaccines: WHO position paper. Weekley epid. record.* 2011; .86. (47):521–540.
- Ladhani S.N. Two decades of experience with *Haemophilus influenzae* serotype b vaccine in United Kingdom. *Clin. Ther.*, 2012, 34:385–399.
- Костинов М. П. Новая конъюгированная вакцина Превенар – эффективная защита детей от пневмококковых заболеваний. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика.* 2011;6:99–107.
- Извекова И. Я., Намазова-Баранова Л. С., Гоголев А. В., Дубова Л. В., Романенко В. В., Зиннатова Е. В. и др. Наблюдательное исследование безопасности менингококковой конъюгированной вакцины против серогрупп А, С, W и Y (МЕНАКТРА), используемой в условиях рутинной клинической практики у лиц в возрасте от 2 до 55 лет в Российской Федерации. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика.* 2018;6:19–34.
- Dreiter A.W., Roupheal N.G., Stephens D.S. Progress toward the global control of *Neisseria meningitidis*: 21st century vaccines, current guidelines, and challenges for future vaccine development. *Hum. Vaccines & Immunother.* 2018, 14(5):1146–1160.
- Королева И. С., Королева М. А., Грицай М. И. Менингококковая инфекция и актуальность мер профилактики. *Поликлиника.* 2020;1(20):47–50.
- Balmer P., Burman C., Sierra L. J. Impact of meningococcal vaccination on carriage and disease transmission: review of the literature. *Hum. Vaccines & Immunother.* 2018;14(5):1119–1130.
- Invasive meningococcal disease in England: annual laboratory confirmed reports for epidemiological year 2017 to 2018. Health Protection. Rep.* 2018;12(38):1–6.
- Acevedo R., Bai X., Borrow R., et al. The Global Meningococcal Initiative meeting on prevention of meningococcal disease worldwide: epidemiology; surveillance hypervirulent strains, antibiotic resistance and high-risk population. *Expert Rev. Vac.*, 2019;18:15–30.
- Whittaker R., Dias J.G., Ramliden M., et al. The epidemiology of invasive meningococcal disease in EU/EEA countries, 2004–2014. *Vaccine.* 2017;35:2034–2041.

17. Wang X., Shutt K.A., Vuong J.T., et al. Changes in population structure of invasive *Neisseria meningitidis* in the United States after quadrivalent meningococcal conjugated vaccine licensure. *J.Infect. Dis.*, 2015;211:1887–1894.
18. Booy R., Gentile A., Nissen V., et al. Recent changes in epidemiology of *Neisseria meningitidis* serogroup W across the world, current vaccination policy choices and possible future strategies. *Hum.Vaccines & Immunother.*, 2019;15(20):470–480.
19. Memish Z., Hakeem R.A., Neel O.A., et al. Laboratory-confirmed invasive meningococcal disease: effect of the Hajj vaccination policy, Saudi Arabia, 1995 to 2011. *Eur.Surveil.* 2013;18(37):pii=20581.
20. Покровский В. И., Фаворова Л. А., Костюкова Н. Н. Менингококковая инфекция. М., «Медицина», 1976, 275 с.
21. Parkin S., Campbell H., Bettinger J.A., et al. The everchanging epidemiology of meningococcal disease worldwide and the potential for prevention through vaccination. *J. Infect.* 2020;81(4):483–498.
22. Mustapha M.N., Harrison L.H. Vaccine prevention of meningococcal disease in Africa: major advances, remaining challenges. *Hum.Vaccines & Immunother.*, 2018; j14(5):1107–1115.
23. Bwaka A., Bitu A., Landhani C., et al. Status of rollout of the meningococcal serogroup A conjugate vaccine in African Meningococcal Belt countries in 2018. *J. Infect. Dis.*, 2019, Suppl.4,(Dec.):S140–147.
24. Trotter C., Lingani C., Fernandes K., et al. Impact of MenAfriVac in nine countries of the African meningitis belt, 2010–2015; an analysis of surveillance data. *Lancet Infect. Dis.*, 2017;17:867–872.
25. Yaro S., Lafourcade B.M. Quangua S., et al. Antibody persistence at the population level 5 years after vaccination with serogroup A conjugate vaccine (PsA-NN) in Burkina-Faso: need for a booster campaign? *Clin. Infect. Dis.*, 2019, 68, iss.3:435–443.
26. Soeters H.M., Kumar D.A., Bicide B., et al. Bacterial meningitis epidemiology in five countries of the Meningococcal Belt of Sub-Saharan Africa, 2015–17. *J. Infect. Dis.* 2019;220, Suppl.4 S 165–174.
27. Sidikou F., Pots C.C., Zaneidou M., et al. Epidemiology of bacterial meningitis in the nine years since meningococcal serogroup A conjugate vaccine introduction, 2010–2018., *J. Infect. Dis.* 2019; 220, Suppl.4, S206–215.
28. Chen W., Neucil K.M., Boyce C.R., et al. Safety and immunogenicity of pentavalent meningococcal conjugate vaccine containing serogroups A, C, Y, W, and X in healthy adults; a phase 1, single-centre, double-blind, randomized, controlled study. *Lancet Infect. Dis.*, 2018;18:1088–1096.
29. Mounkoro D., Nikiema Ch.S., Maman I., et al. *Neisseria meningitidis* serogroup W epidemic in Togo, 2016. *J. Infect. Dis.*, 2019, 220, Suppl.4:S 216–22.
30. Maiden V.C.J., Ibarz-Pavon A.B., Urwin R., et al. Impact of meningococcal serogroup C conjugate vaccine in carriage and herd immunity. *J. Infect. Diseases*, 2008, v.197:737–743.
31. MacLennon J.M., Rodrigues Ch.M., Batchelor H. B. et al. Meningococcal carriage in period of high and low invasive meningococcal disease incidence in the UK: comparison UK MenCar 1–4 cross sectional survey results. *Lancet Infect. Dis.*, 2021, 19 Janv, [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30842-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30842-2).
32. Cooper L.V., Kristiansen P.A., Christensen H., et al. Meningococcal carriage by age in the African Meningitis Belt: a systematic review and meta-analysis. *Epid. Infect.*, 2019;147:e228, 1–9.
33. Van Revenhorst M. B., den Hartog G., van der Klis F.R.M., et al. Induction of salivary antibody levels in Dutch adolescents after immunization with monovalent meningococcal serogroup C or quadrivalent meningococcal serogroup A, C, W and Y conjugate vaccine. *PLOS one*, 2018, April 19:1–15.
34. Van Revenhorst M.B., van der Kis H.M., van Roggen D.M., et al. Use saliva to monitor meningococcal vaccine responses: proposing a threshold in saliva as surrogate protection. *BMC Med. Res. Methods*, 2019;19:1–6.
35. Zang Q., Finn A. Mucosal immunology of vaccines against pathogenic nasopharyngeal bacteria. *J.Clin. Pathol.*, 2004;57(10):1015–1025.
36. Vianson V., Illek B., Voe C.R. Effect of vaccine elicited antibodies on colonization of *Neisseria meningitidis* serogroups B and C strains in a human bronchial epithelium cells culture model. *Clin. Vaccine Immunol.*, 2017, 24(10): e00188-17
37. Dellicour S., Greenwood B. Systematic review: impact of meningococcal vaccination on nasopharyngeal carriage of meningococci. *Trop. Med. Int. Health*, 2007;12:1409–1421.
38. Campbell H., Andrews N., Borrow R., et al. Updated postlicensure surveillance of the meningococcal conjugate vaccine in England and Wales: validation of serological correlates of protection, modeling predictions of the duration of herd immunity. *Clin.Vaccine. Immunol.*, 2010;17:840–847.
39. Ramsay M.E., Andrews N.J., Trotter C.L., et al. Herd immunity from meningococcal serogroup C conjugate vaccination in England: data base analysis. *Br.Med.J.*, 2003;326:365–361.
40. Bijlsma M.W., Browner M.S., Spanjaard L., et al. A decade of herd protection after introduction of meningococcal serogroup C conjugate vaccine. *Clin. Infect. Dis.* 2014;59:1216–1221.
41. Clark S.A., Borrow R. Herd protection against meningococcal disease after vaccination. *Microorganisms*, 2020;8:1675–1691.
42. Campbell H., Edelstein M., Andrews N., et al. Emergence meningococcal ACWY vaccination program for teenagers to control group W meningococcal disease, England, 2015–2016. *Emerg. Infect. Dis.*, 2017;23(7):1184–1195.
43. Villena R., Valenzuela M.T., Bastias M., Santolaya M.E. Meningococcal invasive disease by serogroup W and use of ACWY conjugate vaccines as control strategy in Chile. *Vaccine* 2019;37:6915–6921
44. Perez O., del Campo J. Cuddlo V., et al. Mucosal approaches in *Neisseria* vaccinology. *Vaccinmonitor*, 2009;V.18. P.55–57.
45. Petousis-Harris E., Painter J., Morgan J., et al. Effectiveness of group B outer membrane vesicle meningococcal vaccine against gonorrhoea in New Zealand: a retrospective case-control study. *The Lancet*, 2017;390(30):1603–1610.
46. Pizza M., Bekkat-Berkani R., Rappuoli R. Vaccines against meningococcal disease. *Microorganisms*, 2020;8:1521.
47. Nadel S. Prospects for eradication of meningococcal disease. *Arch. Dis.Child.* 2012;97:993–998.
48. Pizza M., Scarlato V., Masignani V., et al. Identification of vaccine candidate against serogroup B meningococcus by whole-genome sequencing. *Science*, 2009;327(5459):1816–18.
49. Rappuoli R. Reverse vaccinology. *Current Opinion in Microbiology*. 2000;3:445–450.
50. Платонов А. Е., Харун С. М., Платонова О. В. Вакцинопрофилактика менингококковой инфекции в мире и в России. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2009; 5:32–46.
51. Borrow R. Advances with vaccination against *Neisseria meningitidis*. *Trop. Med. International*. 2012;17(12):1478–1491.
52. Tan L.K.K., Carlone G.M., Borrow R. Advances in the development of vaccines against *Neisseria meningitidis*. *New Engl. J. Med.* 2010;362(16):1511–1520.
53. Riveiro-Calle I., Raguidin P.F., Rial J.G., et al. Meningococcal group B vaccine for the prevention of invasive meningococcal disease caused by *Neisseria meningitidis* serogroup B. *Infect. Drug Res.*, 2019;12:3169–3188.
54. Richmond P.C., Marshall H.S., Nissen M.A., et al. On behalf of 2001 study Investigators. Safety, immunogenicity and tolerability of meningococcus serogroup B bivalent recombinant lipoprotein 2086 vaccine in healthy adolescents: a randomised single-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Infect. Dis.* 2012; 12(8):97–6074.
55. Nolan T., Santolaya M.E., de Looze F., et al. Antibody persistence and booster response in adolescents and young adults 4 and 7.5 years after immunization with 4CMenB vaccine. *Vaccine*, 2019;37(9):1209–1218.
56. Deceuninck G., Lefebvre B., Zang R., et al. Impact of the mass vaccination campaign against serogroup B meningococcal disease in Sanguenes-Lac-Saint-Jean region of Quebec for years after its launch. *Vaccine*. 2019;37:4243–4245.
57. Ladhani S.N., Andrews N., Parkin S.R., et al. Vaccination of infants with meningococcal group B vaccine (4CMenB) in England. *N. Engl. J. Med.*, 2020; 382:309–317.
58. Soeters H.M., McNamara L.A., Blain A.E., et al. University-based outbreaks of meningococcal disease caused by serogroup B, United States, 2013–2018. *Emerg. Infect. Dis.*, 2019;25(3):434–440.
59. Ladhani S.M., Giuliani M.M., Biolchi A., et al. Effectiveness of meningococcal B vaccine against endemic hypervirulent *Neisseria meningitidis* W strain, England. *Emerg. Infect. Dis.* 2016;22(2):309–311.
60. Biolchi A., De Angelis G., Moschioni M., et al. Multicomponent meningococcal serogroup B vaccine elicits cross-reactive immunity in infants against genetically diverse serogroup C, W and Y invasive disease isolate. *Vaccine*, 2020;38:7542–7550.
61. Harris S.L., Ton C., Andrew L., et al. The bivalent factor H binding protein meningococcal serogroup B vaccine elicits bactericidal antibodies against non-serogroup meningococci. *Vaccine*, 2018;36:6867–6879.
62. Beeslaar J., Absalon J., Anderson A.S., et al. MenB-FHbp vaccine protects against diverse meningococcal strains in adolescents and young adults: post-hoc analysis of two phase 3 studies. *Infect. Dis. Ther.*, 2020;9(1):641–656.
63. Whelan J., Klovstad H., Haugen L., et al. Ecologic study of meningococcal vaccine and *Neisseria gonorrhoeae* infection, Norway. *Emerg. Infect. Dis.*, 2018; 22(86):1137–1139.
64. Langtin J., Dion R., Simard M., et al. Possible impact of large scale vaccination against serogroup B *Neisseria meningitidis* on gonorrhoea incidence rates in one a region of Quebec, Canada. *Open Forum Infect. Dis.*, 2017;7:734–735.
65. Semchenko E.A., Mubaiva T.D., Day Ch.J., Seib K.L. Role of the gonococcal heparin binding antigen in microcolony formation, and serum resistance and adherence to epithelial cells. *J.Infect. Dis.*, 2020; 221:1612–1622.
66. Semchenko E.A., Day Ch.J., Seib K.L. The *Neisseria gonorrhoeae* vaccine candidate NHBA elicits antibodies that are bactericidal, opsonophagocytic and that reduce gonococcal adherence to epithelial cells. *Vaccines*. 2020;8:219–233.
67. Marjuki H., Topaz N., Josef S.J., et al. Genetic similarity of gonococcal homologs to meningococcal outer membrane proteins of serogroup B vaccine. *mBio*, 2019; 10, iss. 5, e01668-19
68. Read R.C., Baxter D., Hadwick D.R., Faust S.N., Finn A., Gordon St.-B., et al. Effect of quadrivalent meningococcal A, C, W, Y glycoconjugate or serogroup B meningococcal vaccine on meningococcal carriage: a observer blind phase randomized clinical trial. *Lancet*, 2014;384:2123–2131.

69. Marshall A.S., McMillan M., Koehler A.P., et al. Meningococcal B vaccine and meningococcal carriage in adolescents in Australia. *N. Engl. J. Med.*, 2020; 382(4):318–327.
70. Bai X, Borrow R, Bukovski S., et al. Prevention and control of meningococcal disease: updates from the Global Meningococcal Initiative in Eastern Europe. *J. Infect.*, 2019;79:528–641.

References

- Gotschlich E.C., Liu T., Artenstein M.S. Human immunity to meningococcus. III. Preparation and immunological properties of the group A, group B and group C meningococcal polysaccharides. *J. Exp. Med.* 1969. 128:1369–1365.
- Kostyukova N.N., Bekhalo V.A. Modern meningococcal vaccines: strengths and weaknesses, near-term prospects. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2016;4:64–73.
- Ustinnikova O.B., Alekseeva I.A., Abramtseva M.V. et al. Polysaccharide Vaccines. Current Approaches to Quality Assessment Issues. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2020; 19 (5): 104–111 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-5-104-111>.
- Kolesnikov A.V., Kozyr A.N., Shemyakin I.G., Dyatlov I.A. Modern concepts of the mechanism of activation of the immune response by conjugated polysaccharide vaccines. *Journal. Microbiol.*, 2015; No. 3:97–10 (In Russ.).
- Abramtseva M.V., Tarasov A.P., Nemirovskaya T.I. Meningococcal infection: conjugated polysaccharide meningococcal vaccines and vaccines of a new generation. *Communications. Biology, prevention, diagnosis, treatment.* 2016, 6 (1):3–13 (In Russ.).
- Kharseeva G. G., Tyukavkina S. Yu. Fundamentals of vaccinology. Assessment of post-vaccination immunity (material for the preparation of lectures). *Infectious Diseases*, 2020;9(3):106–118 (In Russ.).
- Meningococcal vaccines: WHO position paper. *Weekly epid. record.* 2011; .86. (47):521–540.
- Ladhani S.N. Two decades of experience with Haemophilus influenzae serotype b vaccine in United Kingdom. *Clin. Ther.*, 2012, 34:385–399.
- Kostinov M.P. New conjugated vaccine Prevenar – effective protection of children from pneumococcal diseases. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2011;6:99–107 (In Russ.).
- Izvekova I. Ya., Namazova-Baranova L.S., Gogolev A.V., Dubova L.V., Romanenko V.V., Zinnatova E.V., et al. Observational study of the safety of meningococcal conjugate vaccine against serogroups A, C, W and Y (MENACTRA) used in routine clinical practice in persons aged 2 to 55 years in the Russian Federation. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2018;6:19–34 (In Russ.).
- Dreiter A.W., Roupheal N.G., Stephens D.S. Progress toward the global control of Neisseria meningitidis: 21st century vaccines, current guidelines, and challenges for future vaccine development. *Hum. Vaccines & Immunother.* 2018, 14(5):1146–1160.
- Koroleva I.S., Koroleva M.A., Gritsay M.I. Meningococcal infection and the relevance of preventive measures. *Polyclinic.* 2020;1(20):47–50 (In Russ.).
- Balmer P., Burman C., Sierra L. York L.J. Impact of meningococcal vaccination on carriage and disease transmission: review of the literature. *Hum. Vaccines & Immunother.* 2018;14(5):1119–1130.
- Invasive meningococcal disease in England: annual laboratory confirmed reports for epidemiological year 2017 to 2018. *Health Protection. Rep.* 2018;12(38):1–6.
- Acevedo R., Bai X., Borrow R., et al. The Global Meningococcal Initiative meeting on prevention of meningococcal disease worldwide: epidemiology; surveillance hypervirulent strains, antibiotic resistance and high-risk population. *Expert Rev. Vac.*, 2019;18:15–30.
- Whittaker R., Dias J.G., Ramliden M., et al. The epidemiology of invasive meningococcal disease in EU/EEA countries, 2004–2014. *Vaccine.* 2017;35:2034–2041.
- Wang X., Shutt K.A., Vuong J.T., et al. Changes in population structure of invasive Neisseria meningitidis in the United States after quadrivalent meningococcal conjugated vaccine license. *J. Infect. Dis.*, 2015;211:1887–1894.
- Booy R., Gentile A., Nissen V., et al. Recent changes in epidemiology of Neisseria meningitidis serogroup W across the world, current vaccination policy choices and possible future strategies. *Hum. Vaccines & Immunother.*, 2019;15(20):470–480.
- Memish Z., Hakeem R.A.I., Neel O.A.I., et al. Laboratory-confirmed invasive meningococcal disease: effect of the Hajj vaccination policy, Saudi Arabia, 1995 to 2011. *Eur. Surveill.* 2013;18(37):pii=20581.
- Покровский В. И., Фаворова Л. А., Костюкова Н. Н. Меннгококковая инфекция. М., «Медицина», 1976, 275 с.
- Parkin S., Campbell H., Bettinger J.A., et al. The everchanging epidemiology of meningococcal disease worldwide and the potential for prevention through vaccination. *J. Infect.* 2020;81(4):483–498.
- Mustapha M.N., Harrison L.H. Vaccine prevention of meningococcal disease in Africa: major advances, remaining challenges. *Hum. Vaccines & Immunother.*, 2018; j14 (5):1107–1115.
- Bwaka A., Bit A., Landhani C., et al. Status of rollout of the meningococcal serogroup A conjugate vaccine in African Meningococcal Belt countries in 2018. *J. Infect. Dis.*, 2019, Suppl.4,(Dec.):S140–147.
- Trotter C., Lingani C., Fernandes K., et al. Impact of MenAfriVac in nine countries of the African meningitis belt, 2010–2015; an analysis of surveillance data. *Lancet Infect. Dis.*, 2017;17:867–872.
- Yaro S., Lafourcade B.M., Quangua S., et al. Antibody persistence at the population level 5 years after vaccination with serogroup A conjugate vaccine (PsA-NN) in Burkina-Faso: need for a booster campaign? *Clin. Infect. Dis.*, 2019, 68, iss.3:435–443.
- Soeters H.M., Kumar D.A., Bicade B., et al. Bacterial meningitis epidemiology in five countries of the Meningococcal Belt of Sub-Saharan Africa, 2015–17. *J. Infect. Dis.* 2019;220, Suppl.4 S 165–174.
- Sidikou F., Pots C.C., Zaneidou M., et al. Epidemiology of bacterial meningitis in the nine years since meningococcal serogroup A conjugate vaccine introduction, 2010–2018. *J. Infect. Dis.* 2019; 220, Suppl.4, S206–215.
- Chen W., Neucil K.M., Boyce C.R., et al. Safety and immunogenicity of pentavalent meningococcal conjugate vaccine containing serogroups A, C, Y, W, and X in healthy adults; a phase 1, single-centre, double-blind, randomized, controlled study. *Lancet Infect. Dis.*, 2018;18:1088–1096.
- Mounkoro D., Nikiema Ch.S., Maman I., et al. Neisseria meningitidis serogroup W epidemic in Togo, 2016. *J. Infect. Dis.*, 2019, 220, Suppl.4:S 216–22.
- Maiden V.C.J., Ibarz-Pavon A.B., Urwin R., et al. Impact of meningococcal serogroup C conjugate vaccine in carriage and herd immunity. *J. Infect. Diseases*, 2008, v.197:737–743.
- MacLennan J.M., Rodrigues Ch.M., Batcher H. B. et al. Meningococcal carriage in period of high and low invasive meningococcal disease incidence in the UK: comparison UK MenCar 1–4 cross sectional survey results. *Lancet Infect. Dis.*, 2021, 19 Janv, [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30842-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30842-2).
- Cooper L.V., Kristiansen P.A., Christensen H., et al. Meningococcal carriage by age in the African Meningitis Belt: a systematic review and meta-analysis. *Epid. Infect.*, 2019;147:e228, 1–9.
- Van Revenhorst M.B., den Hartog G., van der Klis F.R.M., et al. Induction of salivary antibody levels in Dutch adolescents after immunization with monovalent meningococcal serogroup C or quadrivalent meningococcal serogroup A, C, W and Y conjugate vaccine. *PLOS one*, 2018, April 19:1–15.
- Van Revenhorst M.B., van der Kis H.M., van Roggen D.M., et al. Use saliva to monitor meningococcal vaccine responses: proposing a threshold in saliva as surrogate protection. *BMC Med. Res. Methods*, 2019;19:1–6.
- Zang Q., Finn A. Mucosal immunology of vaccines against pathogenic nasopharyngeal bacteria. *J. Clin. Pathol.*, 2004;57(10):1015–1025.
- Vianson V., Illek B., Voe C.R. Effect of vaccine elicited antibodies on colonization of Neisseria meningitidis serogroups B and C strains in a human bronchial epithelium cells culture model. *Clin. Vaccine Immunol.*, 2017, 24(10): e00188-17
- Dellacour S., Greenwood B. Systematic review: impact of meningococcal vaccination on nasopharyngeal carriage of meningococci. *Trop. Med. Int. Health*, 2007;12:1409–1421.
- Campbell H., Andrews N., Borrow R., et al. Updated postlicensure surveillance of the meningococcal conjugate vaccine in England and Wales: validation of serological correlates of protection, modeling predictions of the duration of herd immunity. *Clin. Vaccine. Immunol.*, 2010;17:840–847.
- Ramsay M.E., Andrews N.J., Trotter C.L., et al. Herd immunity from meningococcal serogroup C conjugate vaccination in England: data base analysis. *Br. Med. J.*, 2003;326:365–361.
- Bijlsma M.W., Browner M.S., Spanjaard L., et al., A decade of herd protection after introduction of meningococcal serogroup C conjugate vaccine. *Clin. Infect. Dis.* 2014;59:1216–1221.
- Clark S.A., Borrow R. Herd protection against meningococcal disease after vaccination. *Microorganisms*, 2020;8:1675–1691.
- Campbell H., Edelstein M., Andrews N., et al. Emergence meningococcal ACWY vaccination program for teenagers to control group W meningococcal disease, England, 2015–2016. *Emerg. Infect. Dis.*, 2017;23(7):1184–1195.
- Villena R., Valenzuela M.T., Bastias M., Santolaya M.E. Meningococcal invasive disease by serogroup W and use of ACWY conjugate vaccines as control strategy in Chile. *Vaccine* 2019;37:6915–6921
- Perez O., del Campo J., Cuddlo V., et al. Mucosal approaches in Neisseria vaccinology. *Vaccinomics*, 2009;V.18. P.55–57.
- Petoussis-Harris E., Painter J., Morgan J., et al. Effectiveness of group B outer membrane vesicle meningococcal vaccine against gonorrhoea in New Zealand: a retrospective case-control study. *The Lancet*, 2017;390(30):1603–1610.
- Pizza M., Bekkat-Berkani R., Rappuoli R. Vaccines against meningococcal disease. *Microorganisms*, 2020;8:1521.
- Nadel S. Prospects for eradication of meningococcal disease. *Arch. Dis. Child.* 2012;97:993–998.
- Pizza M., Scarlato V., Masignani V., et al. Identification of vaccine candidate against serogroup B meningococcus by whole-genome sequencing. *Science*, 2009;327(5459):1816–18.

49. Rappuoli R. Reverse vaccinology. *Curent Opinion in Microbiology*. 2000;3: 445–450.
50. Platonov AE, Kharit SM, Platonova OV. Vaccinoprophylaxis of meningococcal infection in the world and in Russia. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2009; 5:32–46 (In Russ.).
51. Borrow R. Advances with vaccination against *Neisseria meningitidis*. *Trop. Med. International*. 2012;17(12):1478–1491.
52. Tan L.K.K., Carlone G.M., Borrow R. Advances in the development of vaccines against *Neisseria meningitidis*. *New Engl. J. Med*. 2010;362(16):1511–1520.
53. Riveiro-Calle I, Raguindin P.F., Rial J.G., et al. Meningococcal group B vaccine for the prevention of invasive meningococcal disease caused by *Neisseria meningitidis* serogroup B. *Infect. Drug Res.*, 2019;12:3169–3188.
54. Richmond P.C., Marshall H.S., Nissen M.A., et al. On behalf of 2001 study Investigators. Safety, immunogenicity and tolerability of meningococcus serogroup B bivalent recombinant lipoprotein 2086 vaccine in healthy adolescents: a randomised single-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Infect. Dis*. 2012; 12(8):97–6074.
55. Nolan T., Santolaya M.E., de Looze F., et al. Antibody persistence and booster response in adolescents and young adults 4 and 7,5 years after immunization with 4CMenB vaccine. *Vaccine*, 2019;37(9):1209–1218.
56. Deceuninck G., Lefebvre B., Tzang R., et al. Impact of the mass vaccination campaign against serogroup B meningococcal disease in Sanguenes-Lac-Saint- Jean region of Quebec for years after its launch. *Vaccine*. 2019;37:4243–4245.
57. Ladhani S.N., Andrews N., Parkin S.R., et al. Vaccination of infants with meningococcal group B vaccine (4CMenB) in England. *N. Engl. J. Med.*, 2020; 382:309–317.
58. Soeters H.M., McNamara L.A., Blain A.E., et al. University-based outbreaks of meningococcal disease caused by serogroup B, United States, 2013–2018. *Emerg. Infect. Dis.*, 2019;25(3):434–440.
59. Ladhani S.M., Giuliani M.M., Biolchi A., et al. Effectiveness of meningococcal B vaccine against endemic hypervirulent *Neisseria meningitidis* W strain, England. *Emerg. Infect. Dis.*, 2016;22(2):309–311.
60. Biolchi A., De Angelis G., Moschioni M., et al. Multicomponent meningococcal serogroup B vaccine elicits cross-reactive immunity in infants against genetically diverse serogroup C, W and Y invasive disease isolate. *Vaccine*, 2020;38:7542–7550.
61. Harris S.L., Ton C., Andrew L., et al. The bivalent factor H binding protein meningococcal serogroup B vaccine elicits bactericidal antibodies against non-serogroup meningococci. *Vaccine*, 2018;36:6867–6879.
62. Beeslaar J., Absalon J., Anderson A.S., et al. MenB-FHbp vaccine protects against diverse meningococcal strains in adolescents and young adults: post-hoc analysis of two phase 3 studies. *Infect. Dis. Ther.*, 2020;9(1):641–656.
63. Whelan J., Klovstad H., Haugen L., et al. Ecologic study of meningococcal vaccine and *Neisseria gonorrhoeae* infection, Norway. *Emerg. Infect. Dis.*, 2018; 22(8):1137–1139.
64. Langtin J., Dion R., Simard M., et al. Possible impact of large scale vaccination against serogroup B *Neisseria meningitidis* on gonorrhea incidence rates in one a region of Quebec, Canada. *Open Forum Infect. Dis.*, 2017;7:734–735.
65. Semchenko E.A., Mubaiva T.D., Day Ch.J., Seib K.L. Role of the gonococcal heparin binding antigen in microcolony formation, and serum resistance and adherence to epithelial cells. *J. Infect. Dis.*, 2020; 221:1612–1622.
66. Semchenko E.A., Day Ch.J., Seib K.L. The *Neisseria gonorrhoeae* vaccine candidate NHBA elicits antibodies that are bactericidal, opsonophagocytic and that reduce gonococcal adherence to epithelial cells. *Vaccines*. 2020;8:219–233.
67. Marjuki H., Topaz N., Josef S.J., et al. Genetic similarity of gonococcal homologs to meningococcal outer membrane proteins of serogroup B vaccine. *mBio*, 2019; 10, iss. 5, e 01668-19
68. Read R.C., Baxter D., Hadwick D.R., Faust S.N., Finna, Gordon St-B., et al. Effect of quadrivalent meningococcal A, C, W, Y glycoconjugate or serogroup B meningococcal vaccine on meningococcal carriage: a observer blind phase randomized clinical trail. *Lancet*, 2014;384:2123–2131.
69. Marshall A.S., McMillan M., Koehler A.P., et al. Meningococcal B vaccine and meningococcal carriage in adolescents in Australia. *N. Engl. J. Med.*, 2020; 382(4):318–327.
70. Bai X, Borrow R, Bukovski S., et al. Prevention and control of meningococcal disease: updates from the Global Meningococcal Initiative in Eastern Europe. *J. Infect.*, 2019;79:528–641.

Об авторах

- **Наталья Николаевна Костюкова** – д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник ФНИЦ эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи. +7 (499)193-61-51, +7 (499) 249-69-24, nathakos@mail.
- **Владимир Андреевич Бехало** – к. б. н., ведущий научный сотрудник ФНИЦ эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи. +7(916)935 41 42, bekhalo@gamaleya.org.

Поступила: 22.04.2021. Принята к печати: 27.07.2021.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Natalya N. Kostyukova** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher of The National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N. F. Gamaleya, Moscow, Russian Federation. +7 (499) 193-61-51, +7 (499) 249-69-24, nathakos@mail.
- **Vladimir A. Behalo** – Cand. Sci. (Biol.), Leading Researcher of The National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N. F. Gamaleya, Moscow, Russian Federation. +7(916)935 41 42, bekhalo@gamaleya.org.

Received: 22.04.2021. Accepted: 27.07.2021.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

ИНФОРМАЦИЯ РОСПОТРЕБНАДЗОРА

Экономический ущерб от хронических инфекционных заболеваний в Российской Федерации

В 2020 г. была произведена оценка экономического ущерба, наносимого бюджету Российской Федерации тремя наиболее распространенными и имеющими высокую социальную значимость хроническими инфекционными болезнями: туберкулезом, ВИЧ-инфекцией и вирусным гепатитом С, с которыми связана и основная смертность от инфекционных заболеваний.

При проведении оценки были учтены прямые затраты на организацию профилактических мероприятий и медицинской помощи всем россиянам, страдающим туберкулезом, ВИЧ-инфекцией и вирусным гепатитом С, а не только больным, впервые выявленным в течение отчетного года. Прямые затраты бюджета на борьбу с этими тремя хроническими инфекционными болезнями составили в 2020 г. 173,4 млрд руб., что в 4 раза больше, чем ущерб от новых случаев указанных заболеваний. При этом наибольший объем прямых медицинских затрат приходился на туберкулез (102,0 млрд руб., по данным ФГБНУ ЦНИИТ, 2021 г.), причем существенная часть этих затрат связана с содержанием диспансеров и стационаров для лечения больных туберкулезом. На противодействие эпидемии ВИЧ-инфекции (по данным Аналитического центра при Правительстве Российской Федерации, 2021 г.) израсходовано 63,4 млрд руб.

Все три перечисленные инфекционные болезни даже при использовании современных методов лечения приводят к длительной потере трудоспособности, а часто и к преждевременной смерти зараженных лиц. Макроэкономический ущерб от преждевременной гибели и сокращения численности

трудоспособного населения России, выплат по нетрудоспособности и инвалидности может существенно превышать прямые медицинские затраты. По данным НИФИ Минфина России, основную часть экономического бремени в связи с ВИЧ-инфекцией составляют косвенные экономические затраты, определенные как потери ВВП от инвалидизации и преждевременной смертности населения вследствие ВИЧ, в 2019 г. они составили 149,5 млрд руб. Кроме того, значительными были и прямые немедицинские затраты (расходы на выплату пенсий по инвалидности), которые составили 12,6 млрд руб. Таким образом, суммарно экономический ущерб от ВИЧ-инфекции можно оценить в 225,5 млрд руб. в год. НИФИ Минфина России оценил косвенные экономические потери от преждевременной смертности трудоспособного населения вследствие распространения вирусного гепатита С как минимум в 5,6 млрд руб. в год, следовательно, общий ущерб от этого заболевания составил 13,6 млрд руб. в год. Косвенные экономические затраты, связанные с туберкулезом, не оценивались в 2020 г., эта работа запланирована на ближайшую перспективу. Суммарно экономический ущерб, нанесенный только тремя хроническими инфекционными болезнями (туберкулезом, ВИЧ-инфекцией и вирусным гепатитом С) в 2020 году составил более 341,1 млрд руб., что определяет исключительную значимость противодействия распространению этих заболеваний для экономики страны.

Источник: https://www.rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/5fa/gd-seb_02.06_-s-podpisyu_.pdf

Тяжелая лихорадка с тромбоцитопеническим синдромом: современная эпидемиологическая ситуация

Е. И. Андаев*¹, Р. В. Адельшин^{1,2}, С. В. Балахонов¹

¹ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора, г. Иркутск

²ФГБОУ «Иркутский государственный университет», г. Иркутск

Резюме

Актуальность. Тяжелая лихорадка с тромбоцитопеническим синдромом (severe fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS)) – вирусное заболевание, характеризующееся острой лихорадкой, сопровождающееся прогрессирующей тромбоцитопенией, лейкопенией и высокой летальностью (до 30%). Заболевание впервые было выявлено в 2009 г. в сельских районах центрального Китая – Хубэй и Хэнань. Возбудителем болезни является новый вирус, получивший название вирус тяжелой лихорадки с тромбоцитопеническим синдромом (severe fever with thrombocytopenia syndrome virus (SFTSV)). SFTSV передается в основном через укусы клещей, особенно *Haemaphysalis longicornis*, который является доминирующим видом клещей в Восточной Азии.

Цель – анализ актуальной информации о тяжелой лихорадке с тромбоцитопеническим синдромом, включая молекулярно-генетическую характеристику возбудителя, клинические проявления, географическое распространение, эпидемиологические особенности, а также возможность завоза и распространения инфекции на территории Российской Федерации. **Выводы.** SFTS является серьезной проблемой здравоохранения, так как относится к новым и возвращающимся инфекциям. Дальнейшее распространение SFTS в Китае может осложнить эпидемиологическую ситуацию в стране. SFTSV может иметь гораздо более широкое распространение в Юго-Восточной Азии, чем известно сейчас. Прогнозируется риск распространения клещей *H. longicornis* на северо-востоке США, в Новую Зеландию, некоторые части Австралии и на несколько островов Тихого океана. Наличие переносчика *H. longicornis* на территории Приморского края на Дальнем Востоке свидетельствует о возможном риске формирования природного очага в случае интродукции возбудителя.

Ключевые слова: тяжелая лихорадка с тромбоцитопеническим синдромом, эпидемиология, клиника, природный резервуар, диагностика, молекулярная эпидемиология

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Андаев Е. И., Адельшин Р. В., Балахонов С. В. Тяжелая лихорадка с тромбоцитопеническим синдромом: современная эпидемиологическая ситуация. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2021;20(4):114–122. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-4-114-122>.

Severe Fever with Thrombocytopenic Syndrome: Current Epidemiological Situation

EI Andaev**¹, RV Adelshin^{1,2}, SV Balakhonov¹

¹Irkutsk Anti-Plague Institute Research of Siberia and Far East, Irkutsk, Russia

²Irkutsk State University, Irkutsk, Russia

Abstract

Relevance. Severe fever with thrombocytopenia syndrome is a viral disease characterized by acute fever, accompanied by progressive thrombocytopenia, leucopenia. The mortality is up to 30%. The disease was first identified in 2009 in rural areas of central China, Hubei and Henan. The causative agent of the disease is a new Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome Virus (SFTSV). The SFTSV is mainly transmitted through tick bites, especially *Haemaphysalis longicornis* which is the dominant tick species in East Asia. **The aim** of the review is to analyze relevant information about Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome, including the molecular genetics features of the pathogen, clinical manifestations, geographical distribution, epidemiological features, as well as the possibility of drift and spread of infection in the Russian Federation. **Conclusions.** SFTS is a serious health threat as it relates to new and re-emerging infections. The further spread of SFTS in China may complicate the epidemiological situation in the country. SFTSV may have a much wider global distribution in Southeast Asia than is currently known. The risk of *H. longicornis* ticks spreading is predicted in the north-east United States, New Zealand, parts of Australia and several Pacific islands. The presence

* Для переписки: Андаев Евгений Иванович, д. м. н., заместитель директора по общим вопросам и организационно-методической работе ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора, 664047, г. Иркутск, ул. Трилиссера, 78. +7 (3952) 22-00-70; факс: +7 (3952) 22-01-40, e.andaev@gmail.com. ©Андаев Е. И. и др.

** For correspondence: Andaev Evgeny I., Dr. Sci. (Med.), Deputy Director for General Issues and Organizational and Methodological Work Irkutsk Anti-Plague Research Institute of Siberia and Far East Russia. +7 (3952) 22-00-70; fax: +7 (3952) 22-01-40, e.andaev@gmail.com. ©Andaev EI et al.

of the *H. longicornis* in the Primorsky Territory on the Far East indicates a possible risk of the natural focus formation in the event of the introduction of the pathogen.

Key words: severe fever with thrombocytopenic syndrome, epidemiology, clinical features, natural reservoir, diagnosis, molecular epidemiology

No conflict of interest to declare.

For citation: Andaev EI, Adelshin RV, Balakhonov SV. Severe fever with thrombocytopenic syndrome: current epidemiological situation. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2021;20(4): 114–122 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-4-114-122>.

Введение

Тяжелая лихорадка с тромбоцитопеническим синдромом (severe fever with thrombocytopenia syndrome, SFTS) – вирусное заболевание, передаваемое клещами, характеризующееся острой лихорадкой, поражениями респираторного и желудочно-кишечного трактов, сопровождающееся прогрессирующей тромбоцитопенией, лейкопенией. Заболевание впервые было выявлено в марте – июле 2009 г. в сельских районах провинций Хубэй и Хэнань центрального Китая. Основные клинические проявления включали лихорадку, желудочно-кишечные симптомы с синдромом тромбоцитопении. Отмечена необычно высокая летальность, достигающая 30% [1].

Возбудителем болезни является новый вирус, впервые выделенный в 2009 г. от больного в КНР (провинция Хэнань), получивший название вирус тяжелой лихорадки с тромбоцитопеническим синдромом (severe fever with thrombocytopenia syndrome virus – SFTSV). Изначально вирус обозначался как SFTS virus (SFTSV), Dabie Mountain virus (DBM virus), вирус лихорадки Хэнань (Henan) или вирус Хуайяншань (Huaiyangshan) [1,2]. Электронно-микроскопическое исследование выявило вирионы с морфологическими характеристиками буньявируса [1].

SFTSV передается в основном через укусы клещей, особенно *H. longicornis*, который является доминирующим видом клещей в Восточной Азии [1–3].

В обзоре представлена информация о молекулярно-генетической характеристике возбудителя SFTS, клинических проявлениях, географическом распространении, эпидемиологических особенностях и их значения в плане опасности, завоза и распространения на территории Российской Федерации.

Этиология

Филогенетический анализ сегментов генома разных штаммов SFTSV установил его принадлежность к роду *Phlebovirus* семейства *Bunyaviridae* [1,4,5]. Флебовирусы распространены в Америке, Азии, Африке, Средиземноморье. В последние годы было обнаружено несколько новых передаваемых клещами флебовирусов: Heartland (HRTV) выявлен в 2009 г. в США на северо-западе Миссури, в Австралии идентифицирован флебовирус, похожий на SFTSV и HRTV. На западе Индии в 2010 г.

обнаружен флебовирус летучих мышей Malsoor, тесно связанный с SFTSV и HRTV [6,7].

На основании филогенетического анализа нуклеотидных последовательностей сегментов L, M и S четырех новых штаммов, выделенных в 2015 г. в Китае в провинции Шандунь, выявлены две потенциально новые генетические линии SFTSV, предварительно названные С6 и J4. Анализ нуклеотидных последовательностей установил двадцать событий рекомбинации в четырнадцати геномах SFTSV, впервые были обнаружены рекомбинации в сегменте гена S. Предполагается, что множественные эволюционные изменения, ответственные за увеличивающееся генетическое разнообразие этого агента, потенциально могут изменить антигенные и патогенные свойства вируса, что в свою очередь вызывает острую необходимость в усилении эпиднадзора и разработке вакцин и противовирусных препаратов против этого патогена [8].

Расшифрованы нуклеотидные последовательности штаммов SFTSV от 17 больных с островов Чжоушань (восточное побережье Китая). Филогенетический анализ сегментов L, M и S этих штаммов вместе с 188 штаммами SFTSV, доступными в GenBank, показал, что вирус можно разделить на шесть генотипов. Генотипы F, A и D являются доминирующими на материковом Китае. Кроме того, 10 штаммов были идентифицированы как генетические реассортанты SFTSV семи типов: AFA, CCD, DDF, DFD, DFF, FAF и FFA (для сегментов L, M и S). Генотип В доминирует на островах Чжоушань, в Японии и Южной Корее, но не обнаружен на материковом Китае. Филогеографический анализ позволил сделать предположение о том, что Южная Корея могла быть местом происхождения генотипа В, а в конце XX века он был занесен на острова Чжоушань и в Японию [9].

Анализ полноразмерных нуклеотидных последовательностей выявил четкую связь между генетическим происхождением штаммов вируса, изолированных от клещей и человека в Южной Корее, и показал совместную циркуляцию четырех разных генотипов вируса [5]. Впервые проведенный филогенетический и эволюционный анализ 51 полногеномной последовательности корейских изолятов SFTSV, отобранных в 2013–2016 гг., показал, что большинство из них сгруппированы в основной кладе с последовательностями из Японии. Один из корейских изолятов был идентифицирован

как новый реассортант и кластеризовался с последовательностями из Китая [10].

Филогенетический анализ нуклеотидных последовательностей S-сегмента позволил установить, что изоляты SFTSV, выделенные от овец, КРС и клещей на Тайване, группировались с последовательностями генотипа С4. Данный кластер в основном сформирован последовательностями из Китая, наиболее близким к тайваньскому изоляту от КРС оказался штамм, выделенный от больного в Японии [11].

Японские штаммы SFTSV тесно связаны с китайскими изолятами, но сформировали независимый кластер, что указывает на то, что вирус и ранее циркулировал в Японии. Предполагают, что SFTSV был эндемиком Японии и циркулировал внутри страны [12]. Самое раннее обнаружение антител к вирусу SFTS у пациентов в Японии относится к 2005 г., в то время как в Китае первые находки датируются 2006 г. [13].

Клинические проявления болезни

Как правило, болезнь начинается внезапно с появлением общей слабости, недомогания, повышения температуры до 39,7 °С. Лихорадочное состояние продолжается в течение 10 дней. К основным клиническим признакам относятся: утомляемость, анорексия, головная боль, миалгия, артралгия, головокружение, увеличение лимфатических узлов, мышечные боли, рвота и диарея, боль в верхней части живота, относительная брадикардия. Болезнь часто сопровождается гемофагоцитарным синдромом [1,2,14]. В большинстве случаев развивается мультиорганная недостаточность, о чем свидетельствуют повышенные уровни аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, креатинкиназы и лактатдегидрогеназы. Также часто наблюдается протеинурия (в 84% случаев) и гематурия (в 59% случаев). Болезнь по клинической картине может напоминать анаплазмоз, однако антитела к данному возбудителю в сыворотках крови реконвалесцентов не выявляются [1].

Вирус поражает тромбоциты и лимфоциты, что быстро приводит к поражениям внутренних органов, поэтому характерными признаками болезни являются тромбоцитопения (в 95% случаев) и лимфоцитопения (86% случаев). В периферических лимфатических узлах развивается некротический лимфаденит с инфильтрацией инфицированных вирусом клеток. РНК вируса обнаруживается в надпочечниках, костном, головном и спинном мозге, тканях языка, небных миндалинах, лимфоузлах [14]. Летальность может достигать 6–30%. В Китае летальность среди лиц с лабораторно подтвержденным диагнозом составляет в среднем 12% [1], в Японии – 23% [15]. В ряде случаев возникают серьезные осложнения, в том числе гипотония, изменения психического статуса, экхимозы, желудочно-кишечные кровотечения, легочное кровотечение, дыхательная недостаточность,

диссеминированная внутрисосудистая коагуляция, полиорганная недостаточность, острая энцефалопатия [2,16]. Ключевые факторы риска смерти – повышенные уровни аспартатаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы, креатинкиназы и фракции креатинкиназы, а также нарушения со стороны ЦНС, геморрагические проявления, диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови и мультиорганные нарушения. Критической стадией прогрессирования SFTS В являются 7–13-й день после начала заболевания [17]. Описаны два случая болезни с симптомами пневмонии в семейном очаге в Китае, что является атипичным для SFTS [18]. В Японии инфекция не всегда имеет клинические проявления [15].

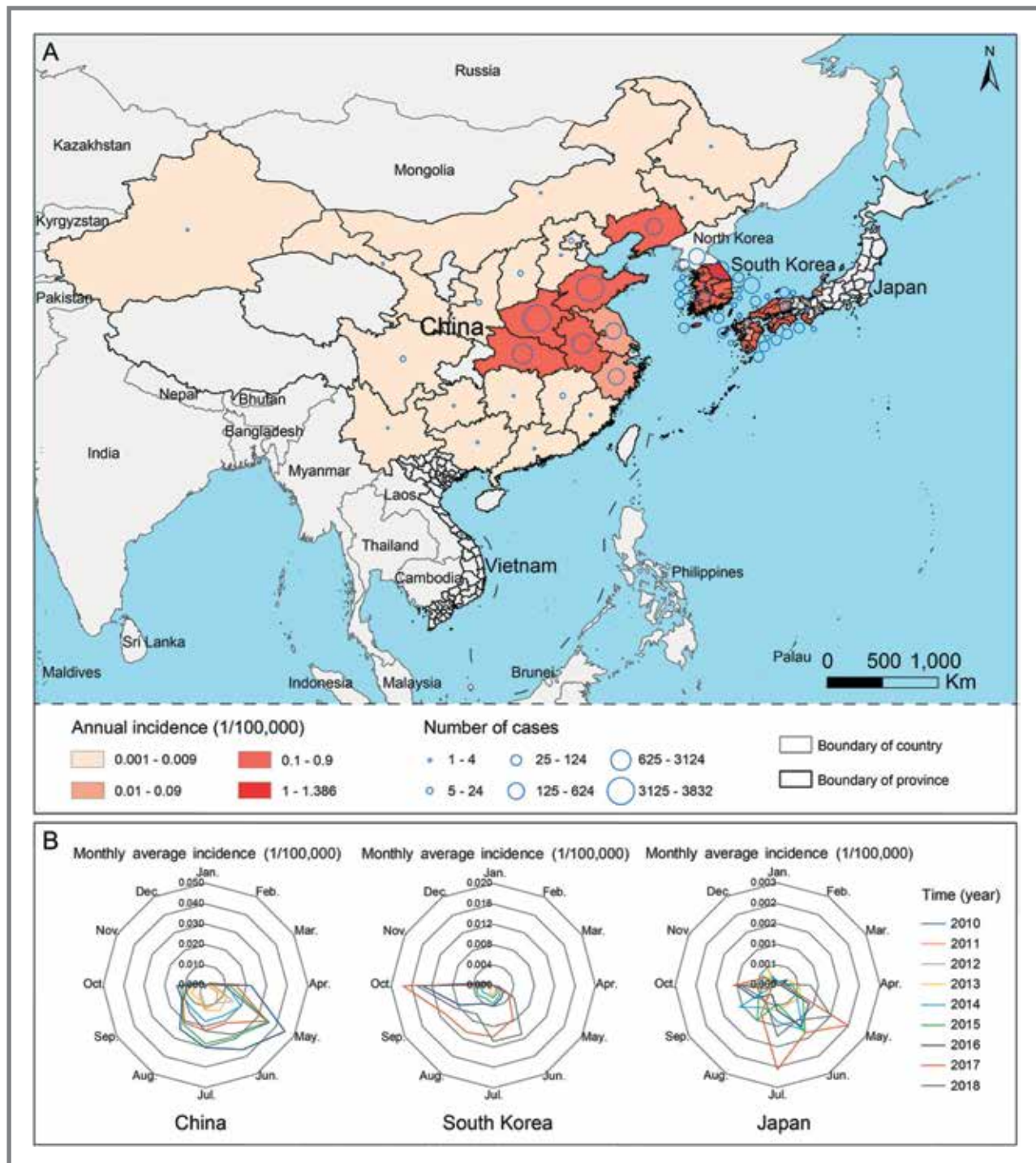
Эпидемиология. Ареал инфекции

Заболевание встречается в Китае, Южной Корее, Японии, Вьетнаме (рис. 1) [6,10,19]. Ретроспективно серологическими методами установлены случаи SFTS в Китае еще до 1996 г. Большинство случаев регистрируется в провинциях центрально-восточного региона. С 2009 г. в отдельных провинциях Китая организовано усиленное наблюдение для оценки эпидемиологической ситуации [1]. С 2011 г. по 2016 г. было зарегистрировано 5360 лабораторно подтвержденных случаев SFTS. Отмечается ежегодный рост заболеваемости, что может быть объяснено не только расширением нозоареала, но и настороженностью медицинского персонала и улучшением лабораторной диагностики [20]. Случаи SFTS были выявлены в 23 провинциях Китая, максимальное количество (1306 случаев) зарегистрировано в 2016 г. [21]. Заболевание распространилось на острова Чжоушань на восточном побережье Китая, где в 2011–2014 гг. выявлен 21 заболевший SFTS [9]. В 2019 г. сообщено о первом лабораторно подтвержденном случае SFTS в Синьцзян-Уйгурском автономном районе на северо-западе Китая, не являющемся эндемичным по SFTS. Заболела жительница провинции Хайнань, вернувшаяся домой после посещения Синьцзяна, где заразилась в результате присасывания клеща. Диагноз подтвержден лабораторно после выделения вируса из образца сыворотки крови пациентки. Проведенные в районе выборочные исследования у пациентов с лихорадочным состоянием выявили IgM к вирусу SFTS. Существование в Синьцзяне природного очага и связанного с ним риска заражения SFTS при контакте с клещами подтверждено обнаружением возбудителя в клещах [22].

Чаще болеют лица в возрасте 40–80 лет (91,57%), средний возраст заболевших ежегодно увеличивается. Сезонное распределение случаев в разных провинциях значительно различается [20]. В провинции Хэнань в 2007–2010 гг. средний возраст заболевших пациентов составил 57,2 года (от 23 до 88 лет), соотношение мужчин и женщин 1:2,27. 219 пациентов (92,02%) были фермеры

Рисунок 1. Глобально-пространственное и сезонное распределение SFTS в 2010-2018 гг. (А). Среднемноголетние показатели заболеваемости и число случаев СФТС в провинциях (В). Сезонность представлена в виде диаграммы для каждой из трех стран с регистрируемой заболеваемостью SFTS, включая Китай, Японию и Южную Корею [3]

Figure 1. The globally spatial and seasonal distributions of SFTS during 2010–2018. (A) The average annual incidence and the number of SFTS cases were indicated at the provincial level (B). The seasonality is presented as a radar diagram for each of three mainly affected countries by SFTS, including China, Japan and South Korea [3]



и 19 (7,98%) – рабочие и студенты. Об укусе клеща за 5–14 дней до начала клинических проявлений сообщили 52 (21,85%) пациента [2]. Среди заболевших большинство составляют пенсионеры, безработные и фермеры. Серопревалентность SFTSV у фермеров выше, чем у других профессий, что позволяет отнести фермеров к группе высокого

риска заражения SFTSV, так как по роду своей деятельности им приходится чаще контактировать с клещами [19].

В Южной Корее по результатам анализа 172 случаев SFTSV в 2013–2015 гг. показатель заболеваемости составил 0,11 на 100 тыс. населения, средний возраст пациентов 69,0 лет.

Летальность в разные годы варьировала: 47,2% (2013 г.), 32,7% (2014 г.) и 25,9% (2015 г.) [22].

В Японии первый пациент с SFTS был идентифицирован осенью 2012 г. [12], с тех пор было зарегистрировано более 100 случаев SFTS. С апреля 2013 г. по сентябрь 2014 г. на западе Японии выявлено 96 случаев SFTS, из них 85% в период с апреля по август. На протяжении 2015 г. зарегистрирован еще 161 случай. Большинство больных были лица пожилого возраста (средний возраст 78 лет), относящиеся к пенсионерам, безработным или фермерам. Летальность составила 31%. Заболеваемость SFTS населения в Японии 0,05 на 100 тыс. населения и сопоставима с Южной Кореей и Китаем (0,07 и 0,73 соответственно) [24].

Во Вьетнаме в 2017 г. по результатам исследований образцов сывороток крови у 80 пациентов, госпитализированных с острой лихорадкой, подтверждено два случая заражения SFTS [6]. В ноябре 2019 г. объявлено о первом случае заболевания на Тайване [11].

Серопревалентность

Серологическое исследование парных сывороток крови от 95 пациентов в провинции Хэнань в 2007–2010 гг. выявило иммунологическое подтверждение перенесенной инфекции у 73 лиц, в том числе у 52 – сероконверсию, а у 21 – четырехкратное увеличение титра антител [2]. Серопревалентность коренного здорового населения, местного скота, птицы и мелких диких животных в уезде Дунтай в 2015 г. составила 0,74%, 17,54%, 6,67% и 1,12% соответственно [21]. В провинции Шаньдун обнаружены серопозитивные образцы крови у здоровых людей (0,8%) и коз (83%) [25]. Метаанализ научных публикаций показал, что у здорового населения Китая уровень серопревалентности – 4,3% почти в два раза превышает показатель в Корее – 2,1%. При этом до 2012 г. иммунная прослойка составляла 3,1%, а после 2012 г. показатель вырос до 5,2% [19]. В эндемичных районах в Южной Корее наличие серопозитивных сывороток к возбудителю SFTS (23,0%) среди пациентов с подозрением на лихорадку Цуцугамуши указывает на возможную коинфекцию [26].

Большинство лиц, проживающих на эндемичной территории на западе Японии, серонегативны: иммунная прослойка у людей старше 50 лет составила 0,14%, у диких и домашних животных – 18,7% [15]. На Тайване установлено наличие вирусспецифических антител и РНК SFTSV у овец, КРС, собак, а также РНК у клещей, *R. microplus* [11].

Серозидемиологическое обследование в ИФА населения ($n = 1,657$) в четырех провинциях в Пакистане в 2016–2017 гг. выявило серопревалентность в 32,6–51,8% и в 1,1–3,3% в реакции нейтрализации. Эти данные указывают на присутствие в Пакистане SFTSV или вирусов, имеющих антигенное сходство и продуцирующих перекрестно реагирующие антитела [27].

Механизмы, пути и факторы передачи

Заражение происходит при укусе клеща [4,28]. Ретроспективно на основе анализа результатов серологического обследования пациентов в китайской провинции Аньхой в 2006 г. пришли к выводу о возможности передачи инфекции от человека человеку [13]. Случаи заболевания могут быть вызваны передачей вируса от человека к человеку аэрогенным и контактными путями. Так, в провинции Хубэй в мае – июне 2012 г. после контакта с кровью и выделениями больного заразились и заболели два его брата и соседка, первичный больной и двое заболевших контактных умерли [29]. В провинции Шандунь заболели пять человек, причем врач интенсивной терапии заразился при выполнении интубации без использования защитной маски [30,31]. В Южной Корее из 27 медицинских работников, контактировавших с больной SFTS в тяжелом состоянии, четверем, принимавшим участие в реанимационных мероприятиях, поставлен диагноз SFTS. Заражение связано с контактом с респираторными выделениями, кровью или халатами, загрязненными выделениями больных [32]. На примере двух лечебных учреждений показана возможность сохранения вируса на окружающих предметах в палатах с больными SFTS. РНК вируса обнаружена в 14 смывах из 67 (21%) с дверных ручек, столов, ограждения кроватей. В связи с этим предлагается применение более строгих мер дезинфекционного режима, а также содержание больных в изоляторе с отрицательным давлением [33]. Экспериментально установлено, что инаktivация вируса, добавленного в сыворотку крови, происходит при нагревании при температуре 60 °C в течение 30 минут [34].

Природный резервуар вируса на эндемичных территориях (хозяева и переносчики)

Переносчиком SFTSV, а также его возможным резервуаром являются клещи видов *Haemaphysalis longicornis* и *Rhipicephalus microplus*. Переносчиками могут быть клещи *Amblyomma testudinarium* и *Ixodes nipponensis* [6]. Инфицированные клещи *H. longicornis* обнаружены только на эндемичных по SFTS территориях, тогда как клещи *R. microplus* были обнаружены как на эндемичных, так и на неэндемичных территориях в некоторых уездах провинций Хэнань и Хубэй в КНР. Для выяснения роли других членистоногих в циркуляции SFTSV необходимы дальнейшие исследования. В Китае 0,7%–5,4% популяции клещей *H. longicornis* инфицированы вирусом [35,37]. В Южной Корее частота инфицированности собранных с растительности клещей *H. longicornis* составила 5,7% [35]. Способность клещей *A. testudinarium* и *I. nipponensis* передавать вирус не доказана, хотя у них и обнаружена РНК SFTSV [35].

Заболеваемость регистрируется с марта по октябрь в период активности клещей. В 2010–2018 гг. в Южной Корее пик заболеваемости

приходится на июнь – октябрь с максимальным числом заболевших в октябре, Японии – на май и июль, в Китае – май – июль, когда наблюдается высокая численность клещей (рисунок) [3,21]. Переносчики, а также животные-хозяева (например, козы, КРС, крысы, ежи) в естественных условиях образуют биоценозы, в которых циркулирует возбудитель. Человек заражается при контакте с инфицированным переносчиком [1,37]. У переносчика вирус может передаваться трансстадиально и трансвариально. В эксперименте показано, что клещи *H. longicornis* на всех стадиях развития, питаясь на инфицированных мышках, могут заражаться и передавать вирус животным во время кормления [36]. Клещи могут быть и резервуаром SFTSV, однако для сохранения вируса в природе одних клещей (по крайней мере, клещей *H. longicornis*) может быть недостаточно, о чем свидетельствует низкая вирусофорность клещей, собранных с растительности [37].

Оценивая роль перелетных птиц в распространении вируса, следует отметить совпадение маршрутов миграции диких птиц через Китай, юг Кореи и Японию с территориями распространения клещей *H. longicornis*. Возможно, перелетные птицы с присосавшимися инфицированными клещами играют важную роль в заносе SFTSV на Тайвань, ведь он находится на пути миграционных маршрутов птиц [11]. Несмотря на отсутствие основного вектора *H. longicornis*, два других дополнительных вектора *A. testudinarium* и *R. microplus* являются распространенными видами клещей на Тайване [11].

Во Вьетнаме клещи *A. testudinarium* и перелетные птицы также могут распространять SFTSV [6].

Относительно недавно, в 2017–2018 гг., клещи *H. longicornis* были обнаружены в США в штатах Арканзас, Коннектикут, Мэриленд, Нью-Джерси, Нью-Йорк, Северная Каролина, Пенсильвания, Вирджиния и Западная Вирджиния на различных видах домашних и диких животных. С присасыванием клещей этого вида обратились два человека. Хотя в настоящее время в США нет доказательств участия *H. longicornis* в передаче патогенных возбудителей человеку, домашним и диким животным, его наличие следует рассматривать как новую возникающую угрозу распространения возбудителей природно-очаговых инфекций [3,38].

Обсуждается вопрос относительно резервуара вируса SFTSV среди животных, основного и диапазона дополнительных видов хозяев, проявления болезни у инфицированных животных. В Южной Корее из 126 протестированных образцов РНК SFTSV была обнаружена у 22 (17,5%) кошек из различных районов Сеула. Нуклеотидные последовательности изолятов, расшифрованные в этом исследовании, группировались с последовательностями из Китая и Японии. На основании полученных данных появились опасения, связанные с вероятностью межвидовой передачи SFTSV в урбанизированных средах обитания от одичавших

кошек человеку и наоборот [39]. В 2017 г. у кошек впервые выявлено заболевание с установленным диагнозом SFTS. Экспериментальное заражение вирусом кошек показало их высокую восприимчивость с развитием заболевания с симптоматикой, схожей с человеком и даже более тяжело протекающее. Наличие вируса с высоким уровнем нагрузки в сыворотке крови, мазке из глаза, слюне, ректальной мазке и моче указывает на риск прямого заражения человека от животных, инфицированных SFTS [40]. Резервуаром SFTSV могут быть различные виды домашних (козы, свиньи, КРС, домашняя птица) и диких животных (грызуны, дикие олени), роль многих видов животных изучена недостаточно [1,15]. В Южной Корее среди 103 образцов сыворотки крови собак 22 (21,4%) были сероположительными, в трех случаях выделен SFTSV [41]. Описан случай SFTS, наблюдаемый в Республики Корея у четырехлетней собаки с характерными клиническими симптомами – лихорадкой, рвотой, лейкоцитопенией и тромбоцитопенией. Диагноз SFTS был подтвержден с помощью непрямого иммунофлуоресцентного анализа, ПЦР и секвенирования [42].

Наличие очагов на территории России

На территории России природных очагов SFTS нет, хотя местообитания переносчика установлены. Согласно литературным данным, на российском Дальнем Востоке северная граница ареала *H. longicornis* в России не выходит далеко за пределы Хасанского района Приморского края (Колонин, 1978) [43]. В результате эколого-вирусологического мониторинга территории Приморского края в 2016–2018 гг. клещ *H. longicornis* впервые достоверно отмечен на севере и в центральной части Приморского края (Чугуевский, Анучинский и Спасский районы), а дикий кабан (*Suss crofa*) впервые приводится в качестве хозяина этого эктопаразита [44].

Наличие лечебно-профилактических средств

В настоящее время для лечения SFTS нет эффективных и безопасных противовирусных препаратов. Перспективным препаратом считается T-705 (фавипиравир), применяемый в Японии в качестве препарата против гриппа. В экспериментах T-705 подавлял репликацию вируса в клетках Vero и *in vivo* на лабораторных мышках. Рибавирин также ингибировал репликацию вируса, однако он менее эффективен, чем T-705 как *in vitro*, так и *in vivo* [45]. Лечение рибавирином не принесло значимых результатов при его назначении пациентам как выжившим, так и с летальным исходом [46].

Возможности лабораторной диагностики

Клиническая диагностика затруднена из-за схожести симптомов с другими болезнями. Лабораторная диагностика основана на выявлении специфической РНК вируса (в ОТ-ПЦР) и/или специфических иммуноглобулинов класса М и G

в зависимости от сроков начала болезни. После перенесенной болезни вырабатывается устойчивый гуморальный иммунитет, титр антител в ИФА может достигать 1:25000 и более [1]. Для ранней диагностики (до 7-х суток) болезни предложена одностадийная ОТ-ПЦР в реальном времени. Метод высокочувствительный, позволяющий выявлять 10 копий РНК SFTSV в 1 мл. При его оценке с лабораторно подтвержденными образцами сыворотки от больных и здоровых доноров показана 100% чувствительность и 99% специфичность. Анализ проводится в течение чуть более двух часов, включая экстракцию нуклеиновой кислоты [47]. На основе трех оптимизированных наборов праймеров для обнаружения генов L, M и S SFTSV разработан количественный ОТ-ПЦР в реальном времени с чувствительностью 10 копий вирусной РНК в 1 мл или 10 TCID₅₀/мл вирусной нагрузки (98,6%) и специфичностью более 99% [48]. Предложена одностадийная ОТ-ПЦР, способная обнаруживать геном как китайских, так и японских вариантов вируса. Применение данной тест-системы позволило установить, что уровни РНК SFTSV в образцах крови у больных в острой фазе были значительно выше у впоследствии умерших, чем у выживших пациентов [49]. Изоляцию SFTSV проводят в перевиваемых клеточных культурах L929, Vero, Vero E6, DH82. Цитопатогенный эффект наблюдали в клетках DH82 [1].

Заключение

Таким образом, SFTS является серьезной угрозой для здравоохранения, так как

относится к новым и возвращающимся инфекциям. Дальнейшее распространение SFTS в Китае может осложнить эпидемиологическую ситуацию в стране. SFTSV может иметь гораздо более широкое распространение в Юго-Восточной Азии, чем известно сейчас [6,12]. Прогнозируется риск распространения клещей *H. longicornis* на северо-востоке США, в Новую Зеландию, некоторые части Австралии и на несколько островов Тихого океана [3]. В связи с этим необходимы усилия по надзору за легкими или бессимптомными формами болезни на эндемичных территориях, разработке средств специфического лечения и профилактики [19]. Необходимо вести мониторинг природных очагов на эндемичных территориях, осуществлять контроль за распространением переносчиков в странах, имеющих схожие с Китаем географическое положение и климатические условия [30]. Наличие переносчика *H. longicornis* на территории Приморского края на Дальнем Востоке свидетельствует о возможном риске формирования природного очага в случае интродукции возбудителя [43,44].

В связи с высокой смертностью, легкостью культивирования, отсутствием эффективных противовирусных препаратов и вакцины, SFTSV рассматривается как потенциальный кандидат в качестве оружия для биотерроризма. Поэтому крайне важно вести контроль за его обращением в лабораториях и ограничением распространения [30].

Литература

1. Yu X.J., Liang M.F., Zhang S.Y., et al. Fever with thrombocytopenia associated with a novel bunyavirus in China. *N. Engl. J. Med.* 2011. Vol. 364. N16. P.1523–1532.
2. Xu B., Liu L., Huang X., et al. Metagenomic Analysis of Fever, Thrombocytopenia and Leukopenia Syndrome (FTLS) in Henan Province, China: Discovery of a New Bunyavirus. *PLoS Pathog.* 2011. Vol.7, N11. P. e1002369.
3. Miao D., Dai K., Zhao G.-P., et al. Mapping the global potential transmission hotspots for severe fever with thrombocytopenia syndrome by machine learning methods. *Emerg. Microbes. Infect.* 2020. Vol. 9, N 1. P. 817–826.
4. Matsuno K., Weisend K., Travassos da Rosa A. P. A., et al. Characterization of the Bhanja Serogroup Viruses (Bunyaviridae): a Novel Species of the Genus Phlebovirus and Its Relationship with Other Emerging Tick-Borne Phleboviruses. *J. Virol.* 2013. Vol. 87, N7. P. 3719–3728.
5. Yun S.M., Park S.J., Park S.W., et al. Molecular genomic characterization of tick and human-derived severe fever with thrombocytopenia syndrome virus isolates from South Korea. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2017. Vol. 11, N9. P. e0005893.
6. Tran X.C., Yun Y., An L.V., et al. Endemic Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome, Vietnam. *Emerg. Infect. Dis.* 2019. Vol. 25, N5. P. 1029–1031.
7. Mourya D. T., Yadav P. D., Basu A., et al. Malsoor Virus, a Novel Bat Phlebovirus, Is Closely Related to Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome Virus and Heartland Virus. *J. Virol.* 2014. Vol. 88. P. 3605–3609.
8. Lv Q., Zhang H., Tian L., et al. Novel Sublineages, Recombinants and Reassortants of Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome Virus. *Ticks Tick Borne Dis.* 2017. Vol. 8, N3. P. 385–390.
9. Fu Y., Li S., Zhang Z., et al. Phylogeographic analysis of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus from Zhoushan Islands, China: implication for transmission across the ocean. *Sci. Rep.* 2016. 6. P. 19563.
10. Yun M., Ryou J., Choi W., et al. Genetic diversity and evolutionary history of Korean isolates of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus from 2013–2016. *Arch. Virol.* 2020. Vol. 165. P. 2599–2603.
11. Lina T.L., Oua S.C., Maedab K., et al. The first discovery of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus in Taiwan. *Emerg. Microbes. Infect.* 2020. Vol. 9. P. 148–151.
12. Takahashi T., Maeda K., Suzuki T., et al. The First Identification and Retrospective Study of Severe Fever With Thrombocytopenia Syndrome in Japan. *J. Infect. Dis.* 2014. Vol. 209. P. 816–827.
13. Liu Y., Li Q., Hu W., et al. Person-to-Person Transmission of Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome Virus. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2012. Vol. 12, N2. P. 156–160.
14. Uehara N., Yano T., Ishihara A., et al. An Autopsy Case Report. *Intern. Med.* 2016. Vol. 55. P. 831–838.
15. Kimura T., Fukuma A., Shimojima M., et al. Seroprevalence of severe fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS) virus antibodies in humans and animals in Ehime prefecture, Japan, an endemic region of SFTS. *J. Infect. Chemother.* 2018. Vol. 24. N10. P. 802–806.
16. Park S.Y., Kwon J.-S., Kim J.Y., et al. Severe fever with thrombocytopenia syndrome-associated encephalopathy/encephalitis. *Clin. Microbiol. Infect.* 2018. Vol. 24. P.432. e1–432.e4.
17. Gai Z.T., Zhang Y., Liang M.F., et al. Clinical Progress and Risk Factors for Death in Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome Patients. *J. Infect. Dis.* 2012. Vol. 206. P.1095–1102.
18. Zhu Y., Wu H., Gao J., et al. Two confirmed cases of severe fever with thrombocytopenia syndrome with pneumonia: implication for a family cluster in East China. *BMC Infect. Dis.* 2017. Vol. 17. P. 537.
19. Li P., Tong Z.D., Li K.F. et al. Seroprevalence of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus in China: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE.* 2017. Vol. 12, N4. P. e0175592.
20. Sun J., Lu L., Wu H., et al. The changing epidemiological characteristics of severe fever with thrombocytopenia syndrome in China, 2011–2016. *Sci. Rep.* 2017. Vol.7. P. 9236.
21. Hu J., Li Z., Cai J., et al. A Cluster of Bunyavirus-Associated Severe Fever With Thrombocytopenia Syndrome Cases in a Coastal Plain Area in China, 2015: Identification of a Previously Unidentified Endemic Region for Severe Fever With Thrombocytopenia Bunyavirus. *Open Forum Infect. Dis.* 2019. Vol. 6, N6. P. ofz209.

22. Zhu L., Yin F., Moming A., et al. First case of laboratory-confirmed severe fever with thrombocytopenia syndrome disease revealed the risk of SFTSV infection in Xinjiang, China. *Emerg. Microbes. Infect.* 2019. Vol. 8, N1. P. 1122–1125.
23. Choi S.J., Park S.W., Bae I.G., et al. Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome in South Korea, 2013–2015. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2016. Vol. 10, N12. P. e0005264.
24. Kato H., Yamagishi T., Shimada T, et al. Epidemiological and Clinical Features of Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome in Japan, 2013–2014. *PLoS One.* 2016. Vol. 11, N10. P. e0165207.
25. Zhao L., Zhai S., Wen H., et al. Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome Virus, Shandong Province, China. *Emerg. Infect. Dis.* 2012. Vol. 18, N6. P.963–965.
26. Wi Y.M., Woo H.I., Park D. et al. Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome in Patients Suspected of Having Scrub Typhus. *Emerg. Infect. Dis.* 2016. Vol. 22, N11. P.1992–1995.
27. Zohaib A., Zhang J., Saqib M., et al. Serologic Evidence of Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome Virus and Related Viruses in Pakistan. *Emerg. Infect. Dis.* 2020. Vol. 26, N7. P. 1513–1516.
28. Matsuno K., Feldmann H. and Ebihara H. Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome Associated with a Novel Bunyavirus. *Emerg. Infect. Dis.: Clinical Case Studies.* 2014, eds O. Ergonul, F. Can, M. Akova, and L. Madoff (Amsterdam: Elsevier). P. 1–12.
29. Chen H., Hu K., Zou J., Xiao J. A cluster of cases of human-to-human transmission caused by severe fever with thrombocytopenia syndrome bunyavirus. *Int. J. Infect. Dis.* 2013. Vol. 17. P. e206–e208.
30. Bao C.J., Guo X., Qi X.L, et al. A Family Cluster of Infections by a Newly Recognized Bunyavirus in Eastern China, 2007: Further Evidence of Person-to-Person Transmission. *Clin. Infect. Dis.* 2011. Vol. 53, N12. P. 1208–1214.
31. Gai Z., Liang M., Zhang Y., et al. Person-to-Person Transmission of Severe Fever With Thrombocytopenia Syndrome Bunyavirus Through Blood Contact. *Clin. Infect. Dis.* 2012. Vol. 54. P. 249–252.
32. Kim W.Y., Choi W.Y., Park S.W., et al. Nosocomial Transmission of Severe Fever With Thrombocytopenia Syndrome in Korea. *Clin. Infect. Dis.* 2015. Vol.60, N 11. P. 1681–1683.
33. Ryu B.H., Kim J.Y., Kim T., et al. Extensive severe fever with thrombocytopenia syndrome virus contamination in surrounding environment in patient rooms. *Clin. Microbiol. Infect.* 2018. Vol. 24. P. 911.e1–911.e4.
34. Harada T., Fukushi S., Kurosu T., et al. Inactivation of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus for improved laboratory safety. *J. Biosafety and Biosecurity* 2020. Vol. 2. P. 31–35.
35. Yun S.M., Lee W.G., Ryou J., et al. Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome Virus in Ticks Collected from Humans, South Korea, 2013. *Emerg. Infect. Dis.* 2014. Vol. 20, N8. P.1358–1361.
36. Zhuang L., Sun Y., Cui X.M., et al. Transmission of Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome Virus by *Haemaphysalis longicornis* Ticks, China. *Emerg. Infect. Dis.* 2018. Vol. 24, N5. P. 868–871.
37. Luo L.M., Zhao L., Wen H.L., et al. *Haemaphysalis longicornis* Ticks as Reservoir and Vector of Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome Virus in China. *Emerg. Infect. Dis.* 2015. Vol. 21, N10. P.1770–1776.
38. Beard C.B., Occi J., Bonilla D.L., et al. Multistate Infestation with the Exotic Disease–Vector Tick *Haemaphysalis longicornis* – United States, August 2017–September 2018. *MMWR.* 2018. Vol. 67, N47. P. 1310–1313.
39. Hwang J., Kang J.G., Ohc S.S. et al. Molecular detection of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus (SFTSV) in feral cats from Seoul, Korea. *Ticks Tick-borne Dis.* 2016. Vol. 8, N1. P. 9–12.
40. Park E., Shimojima M., Nagata N., et al. Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome Phlebovirus causes lethal viral hemorrhagic fever in cats. *Sci. Rep.* 2019. 9:11990.
41. Kang J.G., Cho Y.K., Jo Y.S., et al. Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome Virus in Dogs, South Korea. *Emerg. Infect. Dis.* 2019. Vol. 25, N2. P. 376–378.
42. Nam S.J., Oh Y.I., Kim H.J. et al. Unusual case of severe fever with thrombocytopenia syndrome showing clinical manifestations in a companion dog. *Vet. Med. Sci.* 2020. Vol. 6, N3. P.353–358.
43. Колонин Г.В. Мировое распространение иксодовых клещей: (род *Haemaphysalis*). М.: Наука; 1978.
44. Белов Ю.А., Москвина Т.В., Щелканов Е.М. и др. К вопросу о северной границе ареала и хозяевах клеща *Haemaphysalis longicornis* (acar: ixodidae) в Приморском крае. Чтения памяти Алексея Ивановича Куренцова. 2019, №30. С. 177–182.
45. Liu W., Lu Q.B., Cui N., et al. Case Fatality Ratio and Effectiveness of Ribavirin Therapy Among Hospitalized Patients in China Who Had Severe Fever With Thrombocytopenia Syndrome. *Clin. Infect. Dis.* 2013. Vol. 57, N9. P. 1292–1299.
46. Tani H., Fukuma A., Fukushi S., et al. Efficacy of T-705 (favipiravir) in the treatment of infections with lethal severe fever with thrombocytopenia syndrome virus. *mSphere.* 2016. Vol. 1, N1. P. e00061–15.
47. Li Z., Cui L., Zhou M., et al. Development and Application of a One-Step Real-Time RT-PCR Using a Minor-Groove-Binding Probe for the Detection of a Novel Bunyavirus in Clinical Specimens. *J. Med. Virol.* 2013. Vol. 85. P. 370–377.
48. Sun Y., Liang M., Qu J., et al. Early diagnosis of novel SFTS bunyavirus infection by quantitative real-time RT-PCR assay. *J. Clin. Virol.* 2012. Vol. 53. P. 48–53.
49. Yoshikawa T., Fukushi S., Tani H., et al. Sensitive and Specific PCR Systems for Detection of Both Chinese and Japanese Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome Virus Strains and Prediction of Patient Survival Based on Viral Load. *J. Clin. Microbiol.* 2014. Vol. 52, N9. P. 3325–3333.

References

1. Yu XJ, Liang MF, Zhang SY, et al. Fever with thrombocytopenia associated with a novel bunyavirus in China. *N. Engl. J. Med.* 2011;364(16):1523–32. doi: 10.1056/nejmoa1010095.
2. Xu B, Liu L, Huang X, et al. Metagenomic Analysis of Fever, Thrombocytopenia and Leukopenia Syndrome (FTLS) in Henan Province, China: Discovery of a New Bunyavirus. *PLoS Pathog.* 2011;7(11):e1002369. doi: 10.1371/journal.ppat.1002369.t001.
3. Miao D, Dai K, Zhao GP, et al. Mapping the global potential transmission hotspots for severe fever with thrombocytopenia syndrome by machine learning methods. *Emerg. Microbes. Infect.* 2020;9(1):817–826. doi: 10.1080/22221751.2020.1748521.
4. Matsuno K, Weisend C, Travassos da Rosa A P A, et al. Characterization of the Bhanja Serogroup Viruses (Bunyaviridae): a Novel Species of the Genus Phlebovirus and Its Relationship with Other Emerging Tick-Borne Phleboviruses. *J. Virol.* 2013;87(7):3719–3728. doi: 10.1128/JVI.02845-12.
5. Yun SM, Park SJ, Park SW, et al. Molecular genomic characterization of tick- and human-derived severe fever with thrombocytopenia syndrome virus isolates from South Korea. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2017;11(9):e0005893. doi: 10.1371/journal.pntd.0005893.
6. Tran XC, Yun Y, An LV, et al. Endemic Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome, Vietnam. *Emerg. Infect. Dis.* 2019;25(5):1029–1031. doi: 10.3201/eid2505.181463.
7. Mourya DT, Yadav PD, Basu A, et al. Malsoor Virus, a Novel Bat Phlebovirus, Is Closely Related to Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome Virus and Heartland Virus. *J. Virol.* 2014;88.P:3605–3609. doi: 10.1128/JVI.02617-13
8. Lv Q, Zhang H, Tian L., et al. Novel Sub-lineages, Recombinants and Reassortants of Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome Virus. *Ticks Tick Borne Dis.* 2017;8(3):385–390. doi: 10.1016/j.ttbdis.2016.12.015
9. Fu Y, Li S., Zhang Z, et al. Phylogeographic analysis of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus from Zhoushan Islands, China: implication for transmission across the ocean. *Sci. Rep.* 2016;6:19563. doi: 10.1038/srep19563
10. Yun M, Ryou J, Choi W, et al. Genetic diversity and evolutionary history of Korean isolates of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus from 2013–2016. *Arch. Virol.* 2020;165:2599–2603. doi: 10.1007/s00705-020-04733-0
11. Lina TL, Oua SC, Maedab K, et al. The first discovery of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus in Taiwan. *Emerg. Microbes. Infect.* 2020;9:148–151. doi: 10.1080/22221751.2019.1710436
12. Takahashi T, Maeda K, Suzuki T, et al. The First Identification and Retrospective Study of Severe Fever With Thrombocytopenia Syndrome in Japan. *J. Infect. Dis.* 2014;209:816–27. doi: 10.1093/infdis/jit603
13. Liu Y, Li Q, Hu W, et al. Person-to-Person Transmission of Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome Virus. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2012;12(2):156–160. doi:10.1089/vbz.2011.0758
14. Uehara N, Yano T, Ishihara A, et al. An Autopsy Case Report. *Intern. Med.* 2016;55:831–838. doi: 10.2169/internalmedicine.55.5262
15. Kimura T, Fukuma A, Shimojima M, et al. Seroprevalence of severe fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS) virus antibodies in humans and animals in Ehime prefecture, Japan, an endemic region of SFTS. *J. Infect. Chemother.* 2018;24(10):802–806.
16. Park SY, Kwon JS, Kim JY, et al. Severe fever with thrombocytopenia syndrome-associated encephalopathy/encephalitis. *Clin. Microbiol. Infect.* 2018;24:432.e1–e432.e4. doi: 10.1016/j.cmi.2017.09.002
17. Gai ZT, Zhang Y, Liang MF, et al. Clinical Progress and Risk Factors for Death in Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome Patients. *J. Infect. Dis.* 2012;206:1095–1102. doi: 10.1093/infdis/jis472
18. Zhu Y, Wu H, Gao J, et al. Two confirmed cases of severe fever with thrombocytopenia syndrome with pneumonia: implication for a family cluster in East China. *BMC Infect. Dis.* 2017;17:37. doi: 10.1186/s12879-017-2645-9
19. Li P, Tong ZD, Li KF, et al. Seroprevalence of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus in China: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE.* 2017;12(4):e0175592. doi:10.1371/journal
20. Sun J, Lu L, Wu H, et al. The changing epidemiological characteristics of severe fever with thrombocytopenia syndrome in China, 2011–2016. *Sci. Rep.* 2017;7:9236. doi: 10.1038/s41598-017-08042-6

21. Hu J, Li Z, Cai J, et al. A Cluster of Bunyavirus-Associated Severe Fever With Thrombocytopenia Syndrome Cases in a Coastal Plain Area in China, 2015: Identification of a Previously Unidentified Endemic Region for Severe Fever With Thrombocytopenia Syndrome. *Open Forum Infect. Dis.* 2019;6(6):ofz209. doi: 10.1093/ofid/ofz209
22. Zhu L, Yin F, Moming A, et al. First case of laboratory-confirmed severe fever with thrombocytopenia syndrome disease revealed the risk of SFTSV infection in Xinjiang, China. *Emerg. Microbes. Infect.* 2019;8(1):1122–1125. doi: 10.1080/22221751.2019.1645573
23. Choi SJ, Park SW, Bae IG, et al. Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome in South Korea, 2013–2015. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2016;10(12):e0005264. doi:10.1371/journal.pntd.0005264
24. Kato H, Yamagishi T, Shimada T, et al. Epidemiological and Clinical Features of Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome in Japan, 2013–2014. *PLoS ONE.* 2016; 11(10):e0165207. doi:10.1371/journal.pone.0165207
25. Zhao L, Zhai S, Wen H, et al. Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome Virus, Shandong Province, China. *Emerg. Infect. Dis.* 2012;18 (6):963–965. doi: 10.3201/eid1806.111345
26. Wi Y, Mi, Woo HI, Park D, et al. Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome in Patients Suspected of Having Scrub Typhus. *Emerg. Infect. Dis.* 2016;22(11):1992–1995. doi:10.3201/eid2211.160597
27. Zohaib A, Zhang J, Saqib M, et al. Serologic Evidence of Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome Virus and Related Viruses in Pakistan. *Emerg. Infect. Dis.* 2020;26(7):1513–1516. doi:10.3201/eid2607.190611
28. Matsuno K, Feldmann H and Ebihara H. Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome Associated with a Novel Bunyavirus. *Emerg. Infect. Dis.: Clinical Case Studies.* 2014 eds O. Ergonul, F. Can, L. Madoff and M. Akova (Amsterdam: Elsevier):1–12. doi: 10.1016/B978-0-12-416975-3.00001-7.
29. Chen H, Hu K, Zou J, Xiao J. A cluster of cases of human-to-human transmission caused by severe fever with thrombocytopenia syndrome bunyavirus. *Int. J. Infect. Dis.* 2013;17:e206–e208. doi: 10.1016/j.ijid.2012.11.006.
30. Bao CJ, Guo X, Qi XL, et al. A Family Cluster of Infections by a Newly Recognized Bunyavirus in Eastern China, 2007: Further Evidence of Person-to-Person Transmission. *Clin. Infect. Dis.* 2011;53(12):1208–14. doi: 10.1093/cid/cir732
31. Gai Z, Liang M, Zhang Y, et al. Person-to-Person Transmission of Severe Fever With Thrombocytopenia Syndrome Bunyavirus Through Blood Contact. *Clin. Infect. Dis.* 2012;54:249–252. doi: 10.1093/cid/cir776.
32. Kim WY, Choi WY, Park SW, et al. Nosocomial Transmission of Severe Fever With Thrombocytopenia Syndrome in Korea. *Clin. Infect. Dis.* 2015;60(11):1681–1683. doi: 10.1093/cid/civ128.
33. Ryu BH, Kim JY, Kim T, et al. Extensive severe fever with thrombocytopenia syndrome virus contamination in surrounding environment in patient rooms. *Clin. Microbiol. Infect.* 2018;24:911.e1–911.e4. doi: 10.1016/j.cmi.2018.01.005.
34. Harada T, Fukushi S, Kurosu T, et al. Inactivation of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus for improved laboratory safety. *J. of Biosafety and Biosecurity.* 2020;2:31–35. doi: 10.1016/j.job.2020.02.002.
35. Yun SM, Lee WG, Ryou J, et al. Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome Virus in Ticks Collected from Humans, South Korea, 2013. *Emerg. Infect. Dis.* 2014;20(8):1358–1361. doi: 10.3201/eid2008.131857.
36. Zhuang L, Sun Y, Cui XM, et al. Transmission of Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome Virus by *Haemaphysalis longicornis* Ticks, China. *Emerg. Infect. Dis.* 2018;24(5):868–71. doi: 10.3201/eid2405.151435.
37. Luo LM, Zhao L, Wen HL, et al. *Haemaphysalis longicornis* Ticks as Reservoir and Vector of Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome Virus in China. *Emerg. Infect. Dis.* 2015;21(10):1770–177. doi: 10.3201/eid2110.150126.
38. Beard CB, Occi J, Bonilla DL, et al. Multistate Infestation with the Exotic Disease – Vector Tick *Haemaphysalis longicornis* – United States, August 2017–September 2018. *MMWR.* 2018;67(47):1310–1313.
39. Hwang J, Kang JG, Ohc SS, et al. Molecular detection of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus (SFTSV) in feral cats from Seoul, Korea. *Ticks Tick-borne Dis.* 2016;8(1):9–12. doi: 10.1016/j.ttbdis.2016.08.005.
40. Park E, Shimojima M, Nagata N, et al. Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome Phlebovirus causes lethal viral hemorrhagic fever in cats. *Sci. Rep.* 2019;9:11990. doi: 10.1038/s41598-019-48317-8.
41. Kang JG, Cho YK, Jo YS, et al. Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome Virus in Dogs, South Korea. *Emerg. Infect. Dis.* 2019;25(2):376–378. doi: 10.3201/eid2502.180859.
42. Nam SJ, Oh YI, Kim HJ, et al. Unusual case of severe fever with thrombocytopenia syndrome showing clinical manifestations in a companion dog. *Vet. Med. Sci.* 2020;6(3):353–358. doi: 10.1002/vms3.261.
43. Kolonin GV. World distribution of ixodid ticks: (genus *Haemaphysalis*). Moscow: Nauka, 1978 (in Russ).
44. Belov YA, Moskvina TV, Shchelkanov EM, et al. On the issue of the northern border of the range and the hosts of the *Haemaphysalis longicornis* (acar: ixodidae) tick in the Primorsky Territory. *Chteniya pamyati Alekseyevanovicha Kurencova.* 2019;30:177–182 (in Russ).
45. Liu W, Lu QB, Cui N, et al. Case Fatality Ratio and Effectiveness of Ribavirin Therapy Among Hospitalized Patients in China Who Had Severe Fever With Thrombocytopenia Syndrome. *Clin. Infect. Dis.* 2013;57(9):1292–9. doi: 10.1093/cid/cit530.
46. Tani H, Fukuma A, Fukushi S, et al. Efficacy of T-705 (favipiravir) in the treatment of infections with lethal severe fever with thrombocytopenia syndrome virus. *mSphere* 2016;1(1):e00061–15. doi: 10.1128/mSphere.00061-15.
47. Li Z, Cui L, Zhou M, et al. Development and Application of a One-Step Real-Time RT-PCR Using a Minor-Groove-Binding Probe for the Detection of a Novel Bunyavirus in Clinical Specimens. *J. Med. Virol.* 2013;85:370–377. doi: 10.1002/jmv.23415.
48. Sun Y, Liang M, Qu J, et al. Early diagnosis of novel SFTS bunyavirus infection by quantitative real-time RT-PCR assay. *J. Clin. Virol.* 2012;53:48–53. doi: 10.1016/j.jcv.2011.09.031.
49. Yoshikawa T, Fukushi S, Tani H, et al. Sensitive and Specific PCR Systems for Detection of Both Chinese and Japanese Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome Virus Strains and Prediction of Patient Survival Based on Viral Load. *J. Clin. Microbiol.* 2014;52(9):3325–3333. doi: 10.1128/JCM.00742-14.

Об авторах

- **Евгений Иванович Андаев** – д. м. н., заместитель директора по общим вопросам и организационно-методической работе, ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора. +7 (3952) 22-00-70, e.andaev@gmail.com. ORCID: 0000-0002-6612-479X.
- **Ренат Викторович Адельшин** – старший научный сотрудник лаборатории природно-очаговых вирусных инфекций ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора; доцент кафедры микробиологии биолого-почвенного факультета ФГБОУ Иркутский Государственный Университет. +7 (3952) 22-01-39, adelshin@gmail.com. ORCID: 0000-0003-3690-3992.
- **Сергей Владимирович Балахонov** – директор ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора. +7 (3952) 22-01-35, balakhonov.irk@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4201-5828.

Поступила: 04.02.2021. Принята к печати: 27.07.2021.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Evgeny I. Andaev** – Dr. Sci. (Med.), Deputy Director for General Issues and Organizational and Methodological Work Irkutsk Anti-Plague Institute Research of Siberia and Far East, Rospotrebnadzor. +7 (3952) 22-00-70, e.andaev@gmail.com. ORCID: 0000-0002-66-12-497X.
- **Renat V. Adeshin** – Senior Researcher of the natural focal viral diseases laboratory Irkutsk Anti-Plague Institute Research of Siberia and Far East, Rospotrebnadzor; Associate Professor of the Microbiology Department of Biology and Soil Faculty Irkutsk State University. +7 (3952) 22-01-39, adelshin@gmail.com. ORCID: 0000-0003-3690-3992.
- **Sergey V. Balakhonov** – Director Irkutsk Anti-Plague Institute Research of Siberia and Far East, Rospotrebnadzor. +7 (3952) 22-01-35, balakhonov.irk@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4201-5828.

Received: 04.02.2021. Accepted: 27.07.2021.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.



Академик РАН, профессор, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник и заведующий отделом экологии вирусов подразделения «Институт вирусологии им. Д. И. Ивановского ФГБУ «НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России
ДМИТРИЙ КОНСТАНТИНОВИЧ ЛЬВОВ,
отметил в июле 90-летний юбилей

Львов Дмитрий Константинович родился 26 июня 1931 г. в Москве в семье академика-психолога и преподавательницы русского языка и литературы. Старший брат погиб в январе 1942 г. в сражении под Ржевом. В круг тесного общения родителей входили выдающиеся деятели науки и искусства – академики В. А. Чаынов, В. А. Энгельгардт, И. П. Разенков, Е. М. Тареев и другие, что, безусловно, повлияло на формирование личности будущего ученого.

В 1949 г. Дмитрий Константинович поступил в Первый Московский медицинский институт им. И. М. Сеченова, а после второго курса, в 1951 г., был переведен на третий курс Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова (г. Ленинград), которую окончил с отличием в 1955 г. На протяжении всего курса обучения получил фундаментальную подготовку по биологии и паразитологии, проводя исследования по переносчикам японского и других вирусных энцефалитов.

Научными руководителями Д. К. Львова были известные академики – Е. Н. Павловский, Ш. Д. Мошковский, М. П. Чумаков.

До 1957 г. Д.К. Львов работал младшим научным сотрудником в Институте санитарии МО СССР, а после демобилизации был принят по конкурсу на должность младшего научного сотрудника в Институт медицинской паразитологии и тропической медицины Минздрава СССР, где работал по проблеме клещевого энцефалита до декабря 1960 года, а затем был переведен в Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов АМН СССР, где последовательно прошел все стадии научного роста – от младшего научного сотрудника до руководителя лаборатории, проводя крупномасштабные исследования по инактивированной вакцине против клещевого энцефалита и стратегии иммунопрофилактики этой инфекции. Технология производства вакцины послужила прототипом для ряда других вакцин, в том числе современной вакцины «КовиВак» против COVID-19.

С октября 1967 г. Д.К. Львов работал в Институте вирусологии им. Д. И. Ивановского РАМН, вначале руководителем лаборатории генетики арбовирусов и с 1969 г. по 1987 г. отдела экологии вирусов (по настоящее время) и заместителем директора по науке. С 1987 г. по 2014 г. являлся директором НИИ вирусологии им. Д. И. Ивановского РАМН.

В 1960 г. Д.К. Львов защитил кандидатскую диссертацию «Иммунологическая структура населения в очагах клещевого энцефалита», в 1965 г. – докторскую диссертацию «Иммунопрофилактика клещевого энцефалита» по специальности вирусология - эпидемиология

В 1975 г. Дмитрий Константинович Львов был избран членом-корреспондентом, в 1984 г. – академиком АМН СССР по специальности «вирусология», с 2013 г. – академик РАН (Отделение медицинских наук РАН).

С именем Дмитрия Константиновича Львова связано создание и развитие новых научных направлений – экология вирусов и популяционная генетика арбовирусов, молекулярная экология вирусов. Академик Д. К. Львов внес большой вклад в изучение рекомбинационных процессов в механизме формирования генофонда вирусных популяций. Он использовал эволюционный подход и математические методы многофакторного анализа в создании научно обоснованной концепции о закономерностях циркуляции арбовирусов в различных климатогеографических поясах мира.

Д. К. Львовым был разработан уникальный метод экологического зондирования территории России и стран бывшего СССР. Под руководством ученого в результате широкомасштабных полевых и экспериментальных исследований были выделены 60 вирусов различных семейств арбовирусов, многие из которых зарегистрированы в Международном каталоге арбовирусов в качестве новых для науки: описаны ранее неизвестные инфекции – карельская лихорадка, иссык-кульская лихорадка, лихорадка Тамды, лихорадка долины Сыр-Дарьи. Методом молекулярной экологии установлена генетическая характеристика вирусов крымской геморрагической лихорадки и лихорадки Западного Нила (ЛЗН), вызвавших обширные эпидемические вспышки в 1999–2002 гг. на юге России. Показана идентичность геномов штаммов вируса ЛЗН, изолированных в этот период в России и США. Экологический подход также был использован для изучения механизмов возникновения новых пандемических вирусов гриппа А.

Имя академика Д. К. Львова широко известно в научном мире. Он избран международным советником Американского национального Комитета по арбовирусам (с 1976 г.), членом Международного комитета по изучению вирусов в высоких широтах, членом Таксономических групп по буньявирусам и тогавирусам Международного комитета по таксономии вирусов, куратором (с российской стороны) исследований по экологии гриппа в рамках российско-американского сотрудничества по проблеме гриппа, экспертом ВОЗ по гриппу (с 1989 г.).

Д. К. Львов – трижды лауреат премии имени Д. И. Ивановского РАМН, лауреат премии имени Н. Ф. Гамалеи РАМН. В 1976 г. награжден орденом «Знак Почета», в 1991 г. – орденом Ленина, в 1999 г. стал лауреатом Государственной премии РФ в области науки и техники за проведение в масштабе страны исследований по проблеме новых и вновь возникающих инфекций и созданию уникального атласа «Атлас распространения возбудителей природно-очаговых вирусных инфекций на территории РФ».

Академик Д. К. Львов – эталон российского ученого. Высокие интеллект и эрудиция, душевная широта и щедрость к людям вызывают глубокое уважение со стороны всех, кто имел и имеет счастье общения с ним.

Редакция сердечно поздравляет юбиляра и желает здоровья, неиссякаемой энергии и долгих лет плодотворной жизни!



Туркутюков Вячеслав Борисович

3 июля 2021 г., после тяжелой и продолжительной болезни, ушел из жизни заведующий кафедрой эпидемиологии и военной эпидемиологии Тихоокеанского государственного медицинского университета, заслуженный работник здравоохранения, д.м.н., профессор Туркутюков Вячеслав Борисович.

Вся его жизнь – бесконечная преданность делу и служение людям. За годы трудовой деятельности и при его непосредственном участии произошли существенные изменения в сфере преподавания эпидемиологии в ТГМУ. В соавторстве с сотрудниками кафедры им написано 15 учебных пособий по наиболее проблемным вопросам эпидемиологии. Благодаря своему опыту, знаниям, целеустремленности, высоким морально-этическим принципам Вячеслав Борисович заслужил любовь и глубокое уважение у коллектива университета. Студенты особенно его ценили как декана факультета Общественного здоровья, способного понять и в трудную минуту прийти на помощь.

Вячеслав Борисович окончил санитарно-гигиенический факультет Владивостокского государственного медицинского института в 1974 г., в 1977 г. – аспирантуру по кафедре микробиологии, защитив в 1978 г. кандидатскую, а в 1997 г. – докторскую диссертации. В 1991 г. он был избран на должность доцента кафедры микробиологии, в 1999 г. – профессора. В 2000 г. Вячеслав Борисович стал заведующим кафедрой эпидемиологии и военной эпидемиологии.

Профессор В. Б. Туркутюков вел большую научную работу. Он автор 155 научных трудов, соавтор 3 монографий, 8 патентов. Подготовил 7 кандидатов медицинских наук и доктора медицинских наук.

Несмотря на колоссальную загруженность в работе на кафедре Вячеслав Борисович вел большую общественную работу. Так, в 1996–2002 гг. был главным бактериологом Департамента здравоохранения Администрации Приморского края, а с 2003 г. – главным внештатным бактериологом по Дальневосточному федеральному округу. С декабря 2014 г. по сентябрь 2019 г. – Главный внештатный специалист-эпидемиолог Министерства здравоохранения Российской Федерации в Дальневосточном федеральном округе, член Профильной комиссии Министерства здравоохранения Российской Федерации по эпидемиологии, член Ученого совета ТГМУ. В 2006 г. был избран председателем Приморского отделения Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов (ВНПОЭМП), член Правления ВНПОЭМП.

Научно-педагогические заслуги Вячеслава Борисовича не остались незамеченными и были отмечены Почетной грамотой Министра здравоохранения РФ (2000 г.), знаком «Отличник здравоохранения» (2004 г.), званием «Заслуженный работник здравоохранения РФ» (2014 г.)

Редакция журнала выражает глубокое соболезнование родным, близким и коллегам Вячеслава Борисовича в связи с его безвременной кончиной.



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 капсулярные 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 слеплотой; 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 гнойничковую 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 третьего по шестой месяц после трансплантации. Интервал между введениями должен составлять 1 месяц. Ревакцинирующую дозу рекомендуется вводить через 6 месяцев после введения третьей дозы. Недоношенным детям рекомендуется четырехкратная вакцинация. Первая серия иммунизации состоит из 3-х доз. Первую дозу следует вводить в возрасте 2 месяцев независимо от массы тела ребенка, последующие дозы – с интервалом 1 месяц. Введение четвертой (бустерной) дозы рекомендуется в возрасте 12-15 месяцев.

Пожилые пациенты

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 Айрленд 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

УПАКОВКА:

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.

