



КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017
УДК 616.927-085.371

Оценка эффективности вакцинации против брюшного тифа в эндемичном регионе

РАТНИКОВ Н.Н., майор медицинской службы¹
АКИМКИН В.Г., академик РАН, профессор, полковник медицинской службы запаса²
АЗАРОВ И.И., заслуженный врач РФ, полковник медицинской службы³
КОВАЛЕНКО А.Н., доктор медицинских наук, полковник медицинской службы запаса⁴

¹736-й Главный центр государственного санитарно-эпидемиологического надзора МО РФ, Москва; ²НИИ дезинфектологии Роспотребнадзора, Москва; ³Главное военно-медицинское управление МО РФ, Москва; ⁴Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова, Санкт-Петербург

Проведена оценка эффективности вакцинации против брюшного тифа в воинском коллективе на эндемичной по брюшному тифу территории Республики Таджикистан. В исследование были включены 2 группы привитых военнослужащих и контрольная группа из непривитых лиц гражданского персонала. Изучена скорость формирования и длительность сохранения иммунитета после вакцинации препаратом «Вианвак». В сыворотке крови военнослужащих специфические антитела к *S. Typhi* (Vi-антитела) обнаруживались после вакцинации: через 0,5–1 мес у 65,2±5,56%, через 2–3 мес — у 74,3±3,09%, через 8–9 и 12–15 мес соответственно у 33,0±5,01% и 27,8±8,17% привитых. В сыворотке крови гражданского персонала, не привитого против брюшного тифа, Vi-антитела обнаружены у 57,8±7,36% обследованных. Сделан вывод, что напряженность иммунитета через 3–8 мес после вакцинации препаратом «Вианвак» не обеспечивает достаточной защищенности военнослужащих против брюшного тифа. В отношении 57% непривитого гражданского персонала требуется дополнительное исследование на бактерионосительство *S. Typhi*.

К л ю ч е в ы е с л о в а: брюшной тиф, вакцина «Вианвак», напряженность иммунитета, бактерионосительство *S. Typhi*.

Ratnikov N.N., Akimkin V.G., Azarov I.I., Kovalenko A.N. — Evaluation of the effectiveness of vaccination against typhoid fever in an endemic region. An evaluation of the effectiveness of vaccination against typhoid fever in a military collective at the typhoid endemic territory of the Republic of Tajikistan was carried out. The study included two groups of vaccinated military servicemen and one control group of unvaccinated civilian personnel. The rate of formation and duration of preservation of immunity after vaccination with the drug «Vianvak» was studied. In the blood serum of vaccinated military servicemen, specific antibodies to *S. Typhi* (Vi-antibodies) were detected: in 0,5–1 month in 65,2±5,56%, in 2–3 months in 74,3±3,09%, in 8–9 and 12–15 months, respectively, in 33,0±5,01% and 27,8±8,17% of the observed. In the serum of civilian personnel not vaccinated against typhoid, Vi-antibodies were detected in 57,8±7,36% of the examined. It is concluded that the intensity of immunity in 3–8 months after vaccination with the drug «Vianvak» does not provide sufficient security for military servicemen against typhoid fever. In the case of 57% of unvaccinated civilian personnel, additional research is required on the bacteriophage *S. Typhi*.

К е y w o r d s: typhoid fever, vaccine «Vianvak», immunity, bacteriocarrier *S. Typhi*.

Брюшной тиф [БТ] является антропо-возной кишечной инфекцией, вызываемой бактерией *Salmonella enterica subsp. enterica* серотип *Typhi* (*S. Typhi*) [7]. Заболевание продолжает оставаться серьезной проблемой мирового здравоохранения, в первую очередь в странах Азии и Африки [10].

В начале XXI в. заболеваемость БТ в мире оценивалась в 17–21 млн случаев ежегодно, из которых 200–600 тыс. за-

канчивались летальным исходом [12]. При этом данные, скорректированные с учетом низкой чувствительности метода исследования гемокультуры для подтверждения диагноза, свидетельствуют о еще большем числе заболевших — 26,9 млн случаев БТ в мире (с колебаниями от 18,3 до 35,7 млн случаев) [9].

Проведенные эпидемиологические исследования, направленные на оценку рисков заражения БТ при посещении



регионов с разными уровнями заболеваемости, позволили выделить три категории стран: с высоким, средним и низким уровнем заболеваемости и, соответственно, таким же риском заражения. Так, ряд стран Средней Азии — Афганистан, Таджикистан, Узбекистан, Киргизия — включены в т. н. «брюшнотифозный пояс» [11].

В 2015 г. в Российской Федерации зарегистрировано 29 случаев заболевания БТ. По сравнению с аналогичным периодом 2014 г. отмечен рост заболеваемости в 2,4 раза, а экономическая значимость тифо-паратифозных заболеваний в России оценена в 8238,3 тыс. руб. [6].

Факторами, определяющими возможность заноса данной инфекции на территорию России и значимость БТ для ее населения, являются:

- значительное количество россиян, выезжающих в эндемичные по БТ регионы, а также граждан других государств, прибывающих в Россию из подобных регионов (например, трудовые мигранты из Средней Азии, туристы из Африки, Индии, Юго-Восточной Азии и др.);

- отсутствие обязательной вакцинации против БТ указанных выше групп граждан;

- ограниченность эффективности имеющихся брюшнотифозных вакцин;

- рост резистентности возбудителя к применяемым для лечения антимикробным препаратам;

- снижение эпидемиологической настороженности медицинских работников в отношении БТ.

Совокупность указанных факторов позволяет предположить, что число случаев заболевания БТ среди российских граждан будет иметь тенденцию к увеличению, а их лечение станет сложнее и дороже [3].

Санитарно-эпидемиологическое благополучие по БТ в Российской Федерации на протяжении последних десятилетий обусловило снижение настороженности в отношении этой инфекции [6, 8], чем в определенной степени объясняются подъемы уровня заболеваемости ею в начале XXI в. Проявления эпидемического процесса определялись уровнем санитарно-коммунального благоустройства и санитарно-техническим состоянием эпидемически значимых объектов,

а также образом жизни особых социальных групп населения и миграционными процессами [3].

В диагностике БТ «классические» (культуральные) бактериологические методы, направленные на выделение возбудителя в биологическом материале, трудоемки, дорогостоящи, не всегда доступны и эффективны. Применение антимикробных препаратов для этиотропной терапии БТ в целом, с одной стороны, позволило снизить летальность, с другой — осложнило лабораторную диагностику заболевания. Как свидетельствуют данные анализа эффективности бактериологической диагностики, проведенного в ходе расследования очагов заболеваний БТ, нередко забор материала для лабораторного исследования осуществляется на фоне уже назначенной антибиотикотерапии. Этот факт определяет необходимость тщательнее подходить к выбору метода диагностики, отбора исследуемого материала и техники исследования [1].

Традиционно обследование пациентов с БТ включает также и серологические методы, из которых основным является реакция *непрямой гемагглютинации* (РНГА). В отличие от определения О- и Н-антител при выполнении РНГА, применяемого для диагностики заболевания БТ, в т. ч. и ретроспективной (у реконвалесцентов) [4], выявление Vi-антител не имеет достаточной диагностической ценности [8]. Обусловлено это большой частотой положительных реакций у больных, перенесших другие сальмонеллезы, а также ложноположительными реакциями [10].

Определение Vi-антител является практически и экономически эффективным способом скрининга т. н. «бактерионосителей» *S. Typhi*. Однако количество опубликованных результатов исследований ограничено [13] и не находит должного обсуждения в научной литературе. Отсутствуют данные исследований по изучению состояния Vi-антител у лиц, вакцинированных против БТ.

Цель исследования

Определение эффективности вакцинации против БТ на эндемичной территории российских военнослужащих и гражданского персонала, в т. ч. относящихся к декретированному контингенту.



Для достижения цели:

— проанализирована заболеваемость БТ российских военнослужащих в Республике Таджикистан за период 1996–2011 гг.;

— определены скорость формирования и длительность сохранения защитного титра антител против БТ после вакцинации российских военнослужащих препаратом «Вианвак»;

— изучена иммунологическая защищенность персонала, занятого продовольственным и хозяйственно-бытовым обеспечением российских воинских частей в Таджикистане.

Материал и методы

Проведено открытое контролируемое рандомизированное исследование групп военнослужащих и гражданского персонала ВС РФ в соответствии с действующими отечественными и международными нормативно-правовыми актами.

В 1-ю группу вошли 376 проходящих службу в Таджикистане российских военнослужащих, вакцинированных против БТ по схеме в соответствии с инструкцией к препарату «Вианвак»; из них 302 — военнослужащие по призыву в возрасте $18,4 \pm 0,6$ года и 74 — военнослужащие по контракту в возрасте $20,4 \pm 0,9$ года.

Во 2-ю группу включили 83 военнослужащих, относящихся к т. н. «декретированной» группе (работники

питания и водоснабжения), в возрасте $21,8 \pm 2,5$ года, вакцинированных против БТ по схеме в соответствии с инструкцией к препарату.

В 3-ю (контрольную) группу включили 45 лиц гражданского персонала ВС РФ из числа местных жителей, занятых на объектах питания и водоснабжения, которым вакцинация против БТ не проводилась. Группу составили 19 мужчин в возрасте $26 \pm 2,9$ года и 26 женщин в возрасте $29 \pm 4,7$ года.

Для выявления специфических Vi-антител к *S. Typhi* у всех обследованных была исследована сыворотка крови в РНГА в соответствии с действующими правилами [7].

С целью анализа уровня заболеваемости и эффективности вакцинации изучены документы медицинского учета и отчетности, результаты лабораторных исследований.

Результаты и обсуждение

Установлено, что после резкого подъема заболеваемости в Таджикистане в 1996–1998 гг., вызванного крупнейшей за последние десятилетия эпидемией антибиотикорезистентного БТ, в последующем (с 1996 по 2011 г.) уровень заболеваемости этой инфекцией среди российских военнослужащих в этом регионе постепенно снижался и стабилизировался на низких уровнях — с 54,3 в 1997 г. до 0,4‰ в 2011 г. (рис. 1).

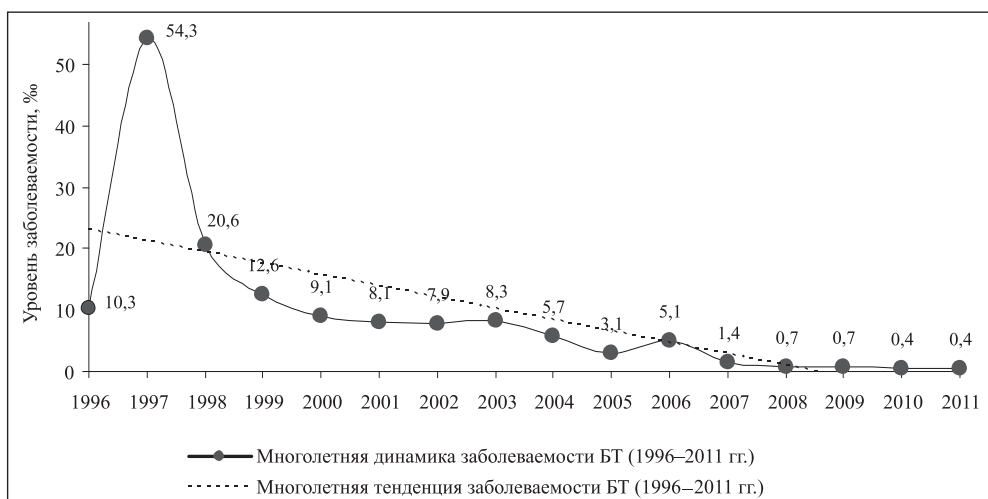


Рис. 1. Многолетняя динамика и тенденция заболеваемости брюшным тифом российских военнослужащих в Таджикистане (1996–2011 гг.)



Данные о снижении заболеваемости в многолетней динамике, положительных изменениях во внутригодовой динамике заболеваемости (рис. 2), а также результаты анализа изученных документов медицинского учета и отчетности свидетельствуют об эффективной профилактической и противоэпидемической работе по предотвращению заболеваний брюшным тифом в российских воинских частях, дислоцированных в Таджикистане, и предупреждению заноса этой инфекции их военнослужащими на территорию России.

При оценке иммунологической эффективности препарата «Вианвак» серо-

позитивными среди вакцинированных считались лица с уровнем *Vi*-антител в титре от 1:10. Принятая норма не регламентирована требованиями документов и определена методом экспертных оценок, основанных на личном опыте специалистов, данных отечественных и зарубежных исследователей, результатах прецедентного применения руководящих документов по исследованию коллективного иммунитета.

Специфические антитела к *S. Typhi* определяли методом РНГА однократно.

Установлено (см. рис. 3), что уже через 0,5–1 мес после вакцинации у

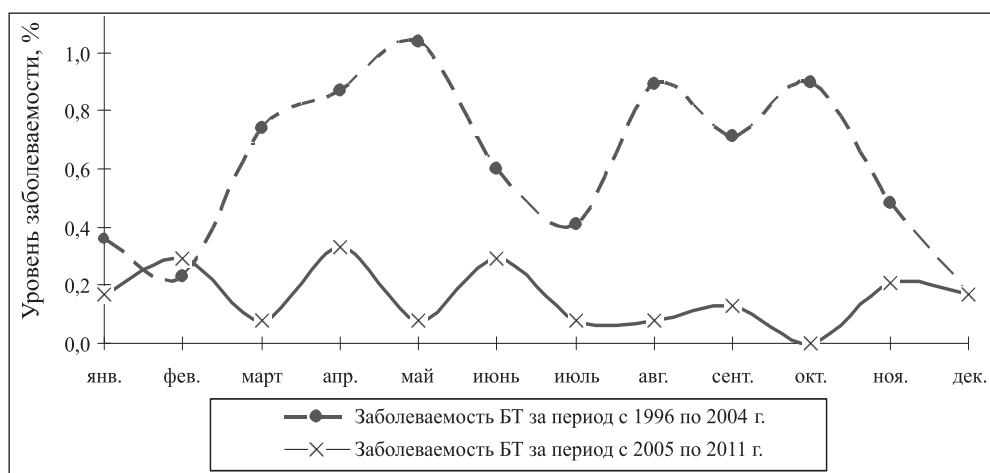


Рис. 2. Внутригодовая динамика (сезонность) заболеваемости брюшным тифом среди российских военнослужащих в Таджикистане (1996–2011 гг.)

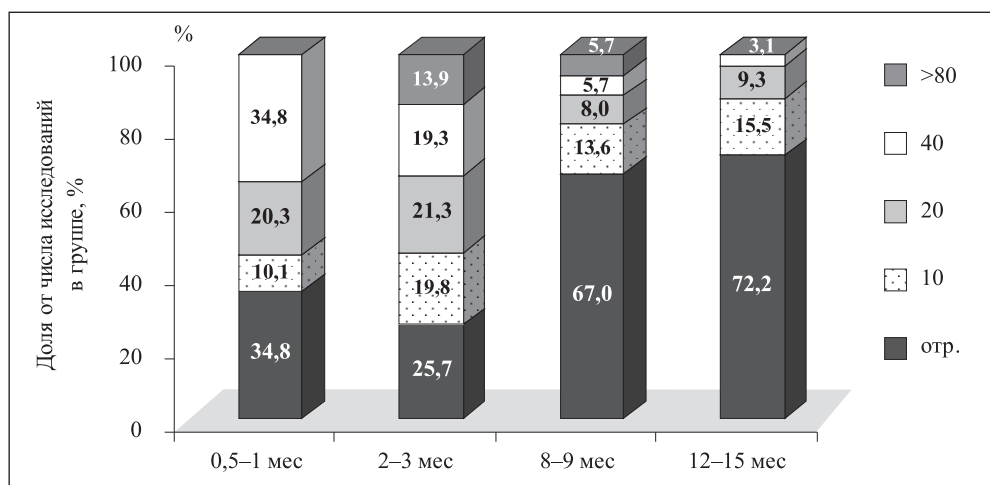


Рис. 3. Характеристика поствакцинального коллективного иммунитета против брюшного тифа (по титру антител) у военнослужащих в зависимости от сроков вакцинации



65,2±5,56% привитых ($p<0,05$) развивался иммунный ответ, а максимальное число лиц — 74,3±3,09% ($p<0,001$) с защитным титром антител к БТ было достигнуто через 3 мес. Спустя 8–9 мес антитела к БТ в защитном титре обнаруживались лишь у 33,0±5,01% ($p<0,05$) от числа привитых военнослужащих. Достоверных различий скорости накопления, длительности сохранения защитного титра антител у военнослужащих в зависимости от категории военнослужащих (по призыву/по контракту) или возраста не наблюдалось.

Для оценки иммунологической защищенности декретированного контингента исследовали пробы сыворотки крови 128 военнослужащих и гражданского персонала ВС РФ. Из них иммунизированы (без учета сроков вакцинации) препаратом «Вианвак» 83 человека (российские военнослужащие) (табл. 1), 45 — не вакцинированы (гражданский персонал ВС РФ из числа местного населения) (табл. 2).

Среди вакцинированных военнослужащих доля серонегативных составила 45,78±5,47% ($p>0,05$), а у серопозитивных преобладал уровень *Vi*-антител в титрах от 1:10 до 1:40 (84,44±5,4%, $p<0,001$). Из приведенных данных следует, что 46% вакцинированного персонала из числа декретированного контингента не имели «защитного» титра антител против БТ.

Аналогичные результаты получены при исследовании невакцинированного персонала (табл. 2). *Vi*-антитела обнаружены у 57,8±7,36% ($p>0,05$) от числа об-

следованных. Преобладал уровень *Vi*-антител в титре 1:80 (53,85±9,78%, $p>0,05$).

Приведенные данные свидетельствуют, что 42% непривитого гражданского персонала не защищены против БТ. Принимая во внимание мнение ряда авторов, что *Vi*-антитела у непривитых лиц обнаруживаются при персистенции *S. Typhi* в организме [10], следует, что более половины (57,8%) персонала декретированной категории нуждались в дополнительном исследовании на бактерионосительство *S. Typhi*.

Таким образом, эпидемиологическое благополучие по БТ определяется, наряду с обеспечением доброкачественны-

Таблица 1

Характеристика поствакцинального коллективного иммунитета против брюшного тифа у декретированного контингента военнослужащих

Обследовано военнослужащих			Абс. число	$M\pm m, \%$
Серонегативных			38	45,8±5,47
Серопозитивных	Титр $\bar{Y}$ -антител	1:10	5	11,1±4,68
		1:20	21	46,7±7,44
		1:40	12	26,7±6,59
		1:80	5	11,1±4,68
		1:160	2	4,4±3
	Всего		45	54,2±5,47
Всего обследовано			83	

Таблица 2

Характеристика коллективного иммунитета против брюшного тифа у невакцинированного декретированного контингента лиц гражданского персонала

Обследовано персонала			Абс. число	$M\pm m, \%$
Серонегативных			19	42,2±7,36
Серопозитивных	Титр <i>Vi</i> -антител	1:10	3	11,5±6,27
		1:40	7	26,9±8,70
		1:80	14	53,9±9,78
		1:320	2	7,7±5,23
	Всего		26	57,8±7,36
Всего обследовано			45	



ми, безопасными в эпидемиологическом отношении водоснабжением и питанием, состоянием иммунитета против БТ лиц, относящихся к отдельным категориям работников. Иммунологические критерии оценки степени защищенности лиц, вакцинированных против БТ, требуют дальнейшего изучения и нормирования.

ВЫВОДЫ

1. В результате осуществления комплекса превентивных мер, включающего полный охват иммунизацией против БТ, достигнуты значительные успехи в снижении уровня заболеваемости российских военнослужащих, находящихся в Таджикистане. Вместе с тем регистрируются единичные случаи заболевания БТ, в т. ч. среди привитых военнослужащих.

2. Эффективностью вакцинации иммунобиологическим препаратом «Вианвак» не позволяет добиться достаточной

защищенности контингента от БТ на протяжении заявленного производителем периода (ревакцинации проводятся по показаниям через каждые 3 года).

3. Иммунологическая защищенность персонала из числа военнослужащих, занятых продовольственным и хозяйственно-бытовым обеспечением российских воинских частей в Таджикистане, не отличается от защищенности военнослужащих линейных подразделений.

4. Использование брюшнотифозных вакцин представляет актуальность для противоэпидемической защиты войск и требует дальнейшего изучения и обсуждения.

5. Целесообразно проведение дополнительных исследований для нормирования допустимых показателей титров антител, обеспечивающих защиту от брюшного тифа, а также определения ценности РНГА как диагностического метода в отношении контингента, вакцинированного против БТ.

Литература

1. Бактериологическая диагностика брюшного тифа и паратифов А, В и С: Методические рекомендации / Утв. Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека 29 декабря 2007 г. № 0100/13745-07-34. URL: www.base.garant.ru (дата обращения: 4.07.2017).
2. Инструкция по применению вакцины брюшнотифозной Ви-полисахаридной жидкой (ВИАНВАК®). Вакцина брюшнотифозная «ВИАНВАК» Ви-полисахаридная жидкая. ООО «Гритвак», Россия. URL: http://vakcina.ru/i_brush_tif_01 (дата обращения: 4.07.2017).
3. Кафтырева Л.А., Матвеева З.Н., Войтенкова Е.В. и др. Эпидемиологические и микробиологические особенности брюшного тифа в Российской Федерации. Аналитический обзор. — СПб.: Изд. НИИЭМ им. Пастера, 2011. — 80 с.
4. Медицинские лабораторные технологии: Руководство по клинической лабораторной диагностике: В 2 т. / Под ред. А.И. Карпищенко. — 3-е изд., перераб. и доп. — Т. 2. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. — С. 451–455.
5. О мероприятиях по профилактике брюшного тифа и паратифов в Санкт-Петербурге: Распоряжение Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга от 20.04.2005 г. № 143-р и ТУ Роспотребнадзора по г. Санкт-Петербургу от 30.04.2005 г. № 9. URL: <http://lawru.info/dok/2005/04/20/n1073425.htm> (дата обращения: 4.07.2017).

6. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2015 году: Государственный доклад. URL: www.rosпотребнадзор.ru (дата обращения: 4.07.2017).
7. Профилактика брюшного тифа и паратифов. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.1.2137-06. URL: www.consultant.ru (дата обращения: 4.07.2017).
8. Руководство по военной микробиологии / Под общ. ред. П.И. Мельниченко, В.М. Добрынина, К.К. Раевского, В.Б. Сбойчакова. — М.: Военное издательство, 2005. — 78 с.
9. Buckle G.C., Walker C.L., Black R.E. Typhoid fever and paratyphoid fever: Systematic review to estimate global morbidity and mortality for 2010 // J. Glob. Health. 2012; 2(1):010401.
10. Chart H., Cheesbrough J.S., Waghorn D.J. The serodiagnosis of infection with Salmonella typhi // J. Clin. Pathol. — 2000. — Vol. 53. — P. 851–853.
11. Keller A, Frey M, Schmid H. et al. Imported typhoid fever in Switzerland, 1993 to 2004 // J. Travel. Med. — 2008. — Vol. 15, № 4. — P. 248–251.
12. The diagnosis, treatment and prevention of typhoid fever. WHO. Background document: WHO/V&B/03.07. Geneva: World Health Organization, 2003. — 38 p.
13. Vaishnavi C., Kochhar R., Singh G. et al. Epidemiology of typhoid carriers among blood donors and patients with biliary, gastrointestinal and other related diseases // Microbiol. Immunol. — 2005. — Vol. 49, № 2. — P. 107–112.