

Т.С.Чехляева^{1,2}, С.В.Шульга¹, Д.В.Ерохов¹, Н.Т.Тихонова¹, В.В.Зверев²

ГЕНЕТИЧЕСКОЕ РАЗНООБРАЗИЕ ВИРУСА КРАСНУХИ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ РЕАЛИЗАЦИИ ПРОГРАММЫ ЭЛИМИНАЦИИ КРАСНУХИ И ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ ВРОЖДЕННОЙ КРАСНУХИ

¹Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского, ²Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва

В обзоре представлен анализ генетического разнообразия вируса краснухи. Представлены исторические и географические сведения о циркуляции штаммов разных генотипов краснухи. Показана тенденция к сокращению генетического разнообразия вируса в мире как следствие реализации программы элиминации краснухи.

Журн. микробиол., 2019, № 5, С. 95—102

Ключевые слова: краснуха, синдром врожденной краснухи, СВК, вирус краснухи, элиминация краснухи, генотип вируса краснухи

T.S.Chekhlyeva^{1,2}, S.V.Shulga¹, D.V.Erokhov¹, N.T.Tikhonova¹, V.V. Zverev²

GENETIC DIVERSITY OF RUBELLA VIRUS AT THE PRESENT STAGE OF RUBELLA ELIMINATION AND CONGENITAL RUBELLA PREVENTION PROGRAMS

¹Gabrichevsky Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology, ²Sechenov First Moscow State Medical University, Russia

The review is devoted to an analysis of the genetic diversity of the rubella virus. Historical and geographical data of the circulation of various genotypes of the rubella virus were presented. The tendency to reduce the genetic diversity of the virus in the world as a result of the rubella elimination programs have been shown.

Zh. Mikrobiol. (Moscow), 2019, No. 5, P. 95—102

Key words: rubella, congenital rubella syndrome, CRS, rubella virus, rubella elimination, rubella genotype.

Вирус краснухи относится к РНК-содержащим вирусам, вирусная РНК которого окружена капсидом и липопротеидной оболочкой. Вирион имеет экосаэдрический тип симметрии. Капсид образован капсидным белком (С), липопротеидная оболочка содержит два гликопротеина Е1 и Е2. Геном вируса представлен одноцепочечной РНК положительной полярности и помимо структурных белков (С, Е1 и Е2) кодирует два неструктурных белка Р150 и Р90. Длина генома краснухи составляет порядка 9765 нуклеотидов (нт) [10].

Впервые таксономическая принадлежность вируса краснухи была определена в 1975 г., он был отнесен к семейству *Togaviridae* как единственный представитель рода *Rubivirus*. Сходство в строении вирионов родов *Alphavirus* и *Rubivirus* позволило объединить их в одно семейство [11]. Однако накопление и анализ данных о молекулярно-генетических особенностях вируса краснухи привело к пересмотру его таксономической принадлежности Международным комитетом по таксономии вирусов (ICVT) и выделению его в отдельное семейство *Matonoviridae* [16].

Краснуха — антропонозная инфекция, возникающая при воздушно-капельной передаче вируса, клинически является легким заболеванием с умеренно выраженными явлениями интоксикации, катаральными явлениями и экзантемой. Часть случаев может протекать инapparантно. Патогномоничными признаками краснухи являются пятна Форхгеймера — участки энантемы на слизистой ротовой полости и болезненное увеличение шейных, заушных и затылочных лимфатических узлов. Заболевание в большинстве случаев имеет благоприятный прогноз. Осложнения краснухи встречаются достаточно редко, к ним относятся артрит и артритоподобные заболевания [19], отит [9], бронхопневмония [21], тромбоцитопеническая пурпура [8], поражения нервной системы (энцефалит [7], менингоэнцефалит [7], синдром Гийома-Барре [12] и пр.). Специфического лечения краснухи в настоящее время нет, показана изоляция больного на дому или в стационаре при тяжелом течении заболевания или совместном проживании с лицами из декретированных групп, симптоматическая терапия.

Большую значимость для общественного здравоохранения представляет краснуха у беременных из-за вероятности внутриутробного инфицирования плода, которое может стать причиной синдрома врожденной краснухи (СВК). Клинические проявления СВК многообразны и включают в себя поражения сердечно-сосудистой системы, нервной системы, эндокринной системы, органов дыхания, зрения и слуха. Риск развития СВК тем выше, чем меньше срок гестации на момент инфицирования. Особенно высокая частота поражений (порядка 60,9%) отмечена при инфицировании в первые 4 недели беременности, во второй месяц — 26,4% и в третий — 7,9% [2]. Самым надежным способом предупреждения СВК является вакцинация женщин детородного возраста.

Высокая контагиозность вируса краснухи и его тератогенное действие стали причиной инициации Европейским региональным бюро Всемирной организации здравоохранения (ЕРБ ВОЗ) в 2002 г. программы по предупреждению СВК в странах региона, а в 2004 г. в неё было включено достижение элиминации краснухи [6]. Некоторые страны Европейского региона наравне с программой ВОЗ приняли национальные программы элиминации инфекции. Так, в Российской Федерации в настоящее время действует Национальная программа элиминации кори и краснухи (2016–2020 гг.), целями которой являются [5]: достижение и поддержание устойчивого уровня sporadicческой заболеваемости корью и краснухой на территории страны в 2016 — 2018 гг.; верификация элиминации кори и краснухи на территории страны в 2019 — 2020 гг.

Достижение и поддержание высокого уровня ($\geq 95\%$) охвата двумя дозами вакцины против краснухи декретированных групп населения, организация эпидемиологического надзора, своевременное выявление и лабораторное подтверждение случаев инфекции являются ключевыми стратегиями элиминации краснухи и предупреждения СВК [28]. Благодаря реализации программы элиминации удалось значительно снизить показатели заболеваемости краснухой в странах Европейского региона, а в ряде стран — добиться элиминации инфекции. Количество случаев СВК в странах региона существенно снизилось вследствие снижения общей заболеваемости краснухой: с 2013 г. по 2017 г. в регионе было зарегистрировано всего 114 случаев рождения детей с СВК [3, 14]. В Российской Федерации последний случай СВК был зарегистрирован в 2015 г., а в 2019 г. по итогам проведения Европейской региональной комиссии по элиминации кори и краснухи было подтверждено достижение элиминации краснухи на территории страны в 2015 — 2017 гг.

Элиминация краснухи — основная задача, от достижения которой зависит успех программы по предупреждению СВК. Согласно критериям ВОЗ, под элиминацией

краснухи следует понимать отсутствие эндемичной передачи вируса на территории страны на протяжении по меньшей мере 36 месяцев в условиях высокоэффективного эпидемиологического надзора. Циркуляция штаммов вируса на территории региона на протяжении 12 месяцев и более при отсутствии данных, подтверждающих завозной характер инфекции, считается эндемичной.

Лабораторные исследования в рамках надзора за краснухой и СВК включают как определение специфических маркеров острой инфекции в сыворотке крови больных с подозрением на краснуху, так и молекулярно-биологические исследования, направленные прежде всего на определение генотипа вируса. Генетический мониторинг циркуляции диких штаммов вируса краснухи — важный элемент эпидемиологического надзора за инфекцией [26]. Информация, получаемая в результате генопирования вируса краснухи, позволяет отслеживать его циркуляцию на региональном и глобальном уровнях, дифференцировать в определенной мере местные и завозные случаи инфекции, является одним из ключевых элементов верификации элиминации.

С 2004 г. действует рекомендованный экспертами ВОЗ протокол генотипирования вируса краснухи посредством определения последовательности 739 нт гена, кодирующего оболочечный белок E1 (фрагмент 8731–9469 нт) и сравнения полученной последовательности с последовательностями тех же участков генома эталонных штаммов генотипов [24]. Исторически для генетической характеристики вируса использовались различные участки гена E1, однако для рутинного анализа с целью надзора рекомендовано использовать гипервариабельный участок гена. Полученные последовательности вирусного генома депонируются в международную базу данных эпиднадзора за краснухой на основе нуклеотидных последовательностей (RubeNS), созданную ВОЗ в сотрудничестве с Агентством защиты здоровья (Лондон, Великобритания) [1]. База данных RubeNS предоставляет пользователям наиболее полную информацию по генотипам вируса краснухи, а также эпидемиологические данные, демонстрирующие циркуляцию генетических вариантов вируса в глобальном масштабе. В базе данных RubeNS реализована возможность типирования, филогенетического анализа, поиска идентичных/родственных штаммов, анализа (в том числе ретроспективного) данных генетического мониторинга по странам и регионам ВОЗ.

Стандартизованная номенклатура вируса краснухи была предложена в 2004 г., первоначально она включала в себя 10 генотипов: 7 признанных (*recognized*) генотипов — 1B, 1C, 1D, 1E, 1F, 2A, 2B и 3 предварительных (*provisional*) генотипа — 1a, 1g и 2c [24]. По мере накопления информации о генетическом разнообразии вируса краснухи номенклатура претерпевала изменения.

В настоящее время выделяют 2 клады, генетическая дистанция между которыми составляет 0,08–0,1, включающие в себя 13 генотипов: 10 генотипов в кладе 1 и 3 генотипа в кладе 2 (табл.) [23]. Клада 1 включает в себя 9 признанных генотипов «диких» штаммов (1B, 1C, 1D, 1E, 1F, 1G, 1H, 1I, 1G) и 1 предварительный генотип — 1a. Клада 2 состоит из 3 генотипов: 2A, 2B и 2C.

Наименования штаммов краснухи осуществляется по стандартным правилам, благодаря которым любой исследователь способен определить время и место изоляции вируса [24, 26]: указывается источник полученной последовательности (RVi — изолят вируса на культуре клеток, RVs — образец биологического материала); город или любой другой населенный пункт, в котором зарегистрирован случай заболевания; код страны в формате ISO 3166; порядковый номер недели и год регистрации случая; при наименовании вакцинных штаммов вируса после имени ставится обозначение VAC; в случае выделения вируса от больного с СВК после имени ставится обозначение CRS.

Референс-штаммы вируса краснухи

Генотип	Действующий референс-штамм	Код доступа в системе Genbank
1a	RVi/Brussel.BEL/0.63/(VAC)	AF188704
	RVi/New Jersey. USA/0.61/(VAC)	M30776
	RVi/ Pennsylvania. USA/0.64/ (VAC)	JF727653
	RVi/ Toyama. JPN / 0.67/	AB047330
1B	RVi/Jerusalem.ISR/0.75/	AY968207
	RVi/Tiberias.ISR/0.88/	AY968209
	RVi/Bene Berak.ISR/0.79/	AY968208
1C	RVi/California.USA/0.91/	AY968212
	RVi/San Salvador.SLV/0.02/	AY968211
	RVi/Panama City.PAN/0.99/	AY968217
1D	RVi/Tokyo.JPN/0.90/	AY968214
	RVi/Saitama.JPN/0.94/	AY968216
1E	RVi/Shandong.CHN/0.02/	AY968210
	RVi/Kuala Lumpur.MYS/0.01/	AY968221
1F	RVi/Shandong.CHN/0.00/	AY968213
	RVi/Anhui.CHN/0.00/	AY968215
1G	RViKampala.UGA/20.01/	EF588978
	RVi/Ontario.CAN/27.05/	EF588970
	RVi/Minsk.BLR/29.04/	AM258945
1H	RVi/Minsk.BLR/28.05/2	AM258953
	RVi/Ryazan.RUS/09.08	HG326276
1I	RVi/Milan.ITA/46.92/	AY161360
	RVi/London.GBR/0.86/	AF039122
1J	RVi/Kagoshima.JPN/22.04/	AB285129
	RVi/Miyazaki.JPN/10.01/	AB285130
2A	RVi/Beijing.CHN/0.79/	AY258322
	RVi/Beijing.CHN/0.80/ VAC	AY258323
2B	RVi/TelAviv.ISR/0.68/	AY968219
	RVi/Washington.USA/16.00/	AY968220
	RVi/Anhui.CHN/0.00/2	AY968218
2C	RVi/Moscow.RUS/0.67/	DQ388279
	RVi/Moscow.RUS/0.97/	DQ085340

Данные о глобальном распространении генотипов вируса краснухи как в ретроспективе, так и в настоящее время, достаточно ограничены. В базе данных RubeNS содержится 3148 записей о нуклеотидных последовательностях участка 739 нт гена E1, многие из которых относятся к ранним вакцинным или лабораторным штаммам [1]. Эпидемиологический надзор и лабораторное подтверждение случаев краснухи реализованы в 106 странах мира, однако далеко не все страны осуществляют генотипирование циркулирующих в рамках надзора [15]. Со времени инициации программы элиминации краснухи и предупреждения врожденной краснухи в ряде стран и внедрения генетического мониторинга циркуляции вируса типировано порядка 2800 штаммов вируса [1].

Генотип 1а в настоящее время является единственным предварительным генотипом, который включает в себя штамм Wistar RA 27/3, используемый для изготовления живой краснушной вакцины, а также небольшое количество штаммов дикого типа, выделенных от больных краснухой в Монголии и Мьянме в 2000–2001 гг. Несмотря на эпизодическую изоляцию штаммов генотипа 1а от случаев, ассоциированных с вакцинацией, штаммы дикого типа не изолировались глобально с 2001 г.

Для генотипа 1а характерна неопределенность в филогенетических отношениях как с утвержденными генотипами, так и внутри группы [24]. Согласно существующей номенклатуре в качестве кандидатов в референс-штаммы генотипа 1а приняты RVi/Pennsylvania.USA/0.64/1а, RVi/Brussels.BEL/0.63/1а, RVi/New Jersey.USA/0.61/1а и RVi/Toyama.JPN/0.67/1а, которые формируют две группы в рамках одного генотипа [23].

Остальные 9 генотипов клады 1 в разные периоды были распространены как в отдельных странах, так и по всему миру. Некоторые из них глобально не изолировались более 15 лет, что позволяет классифицировать их как вымершие.

Первый штамм вируса, принадлежащий генотипу 1В, относится к лабораторным [18]. Впервые дикий штамм краснухи генотипа 1В был выделен в 1971 г. в Люксембурге. Дикие штаммы генотипа 1В эпизодически выделялись в некоторых европейских странах до 2001 г., в 2002 — 2008 гг. отмечалась нерегулярная изоляция в ЮАР и Конго. С 2008 г. штаммы генотипа глобально не изолировались.

Штамм генотипа 1С впервые был изолирован в 1986 г. в США. В 1990 г. штамм генотипа 1С был изолирован в Японии от импортированного случая, генотип не получил местного распространения [18]. По данным мониторинга циркуляции генотип 1С был признан эндемичным для стран Карибского бассейна и США. Последняя изоляция штамма генотипа 1С зафиксирована в 2005 г., что совпало с достижением элиминации эндемичной краснухи в Панамериканском регионе [22].

Генотип 1D известен с 1976 г., впервые выделен в Японии. Генотип был распространён в странах Восточной Азии (Япония, Китай, Южная Корея) до 1996 г., эпизодически изолировался в США, Канаде, Новой Зеландии [29]. В 1999 г. в Австралии был зарегистрирован случай краснухи, вызванный штаммом вируса генотипа 1D, после чего генотип в мире не изолировался и признан вымершим [26].

Генотип вируса краснухи 1Е впервые выделен в 1995 г. во Франции [27]. С 1995 г. по 2017 г. генотип характеризовался глобальным распространением. Однако с 2018 г. большинство случаев, связанных с генотипом 1Е, регистрируются преимущественно в Японии, реже в Китае, откуда экспортируются в другие страны.

Штаммы генотипа 1F, одного из самых «молодых» утвержденных генотипов, характеризовались эндемичной циркуляцией в Китае в 1999 — 2002 гг., в других странах не изолировались [29]. Генотип краснухи 1F в настоящее время признан вымершим [26].

Генотип 1G был выделен впервые в 1991 г. в Великобритании [13]. До 2016 г. генотип характеризовался глобальным распространением. Последняя изоляция произошла в 2016 г. в Германии, после чего данных об изоляции штаммов генотипа в мире нет.

Генотип 1H, впервые выделенный в Италии в 1991 г., характеризовался эндемичной циркуляцией в ряде стран СНГ (Россия, Беларусь, Казахстан, Киргизия) в 2004 — 2010 гг., эпизодически изолировался в Турции в 2001 г. [17, 31]. После 2010 г. в странах СНГ была достигнута элиминация эндемичной краснухи и, соответственно, отмечено прекращение циркуляции генотипа 1H. Предполагалось, что генотип также элиминирован глобально, однако в 2016 г. в Турции и в 2017 г. в России были

вновь изолированы штаммы генотипа 1Н. Штамм вируса, выделенный в России от спорадического случая, имел существенные отличия от штаммов, выделенных на территории страны до 2010 г. Данные эпидемиологического расследования, проведенного в отношении этого случая, указывают на его вероятное импортирование из Индии. Возможно, на территории Индии генотип 1Н активен в настоящее время, но ограниченность данных не позволяет подтвердить это предположение.

Первый штамм краснухи генотипа 1I изолирован в Великобритании в 1986 г. Информация о циркуляции штаммов генотипа ограничена, известно, что в 1991 — 1994 гг. штаммы генотипа 1I эпизодически выделялись в Италии и Германии [13]. Последний раз генотип 1I был зарегистрирован в Италии в 1994 г., в настоящее время признан вымершим [31].

Генотип 1J активно циркулировал в Японии в 2001 — 2004 гг., где и был впервые изолирован в 1997 г. [29]. В 2005 г. были отмечены вспышки в Испании и Бразилии, с 2010 по 2015 гг. штаммы генотипа циркулировали на Филиппинах, откуда эпизодически экспортировались в другие страны [20]. Последняя изоляция генотипа отмечена в 2016 г. в Индии.

Клада 2 включает в себя 3 генотипа: 2A, 2B и 2C. Генотип 2A включает в себя вакцинные штаммы BDR1 и BDR2, полученные в 1979-1980 гг. в Китае [30]. Штамм краснухи BDR2 используется для производства вакцины в Китае. Нет данных о существовании диких штаммов генотипа 2A.

Генотип 2B в настоящее время характеризуется глобальным распространением наряду с генотипом 1E. Впервые генотип выделен в Израиле в 1968 г. [24]. В последние годы генотип 2B преимущественно циркулирует в странах Юго-Восточной Азии и Китае, на Африканском континенте, в Южной Азии — в регионах, не достигших элиминации краснухи. Заболеваемость в странах, свободных от эндемичной циркуляции, определяется преимущественно импортированием штаммов генотипа 2B.

Генотип 2C впервые изолирован на территории современной России в 1967 г. [29]. Следующая изоляция произошла только в 1997 г. [29]. В 1999-2005 гг. штаммы генотипа изолировались на ограниченном пространстве Западной Сибири, более нигде в мире зарегистрированы не были [4, 26].

Анализ данных о генетическом распространении вируса краснухи показывает, что в настоящее время из 13 известных генотипов циркулируют только 2 — 1E и 2B, что демонстрирует успехи в контроле и элиминации краснухи в мире. Однако нельзя не учитывать то, что филогенетические отношения в рамках каждого из сохранившихся генотипов очень сложны из-за их глобальной циркуляции, и этот факт ограничивает анализ путей импортирования и связей внутри вспышки молекулярно-биологическими методами. Тенденция к глобализации циркуляции двух генотипов определяет сложность филогеографической кластеризации выделенных штаммов. Методы молекулярно-эпидемиологических исследований, предложенные в 2004 г., возможно, не являются оптимальными на современном этапе элиминации, возникает необходимость совершенствования существующей методологии молекулярных исследований в рамках эпидемиологического надзора за краснухой, в том числе с использованием методов секвенирования следующего поколения (NGS) [25].

ЛИТЕРАТУРА

1. База данных эпиднадзора за краснухой на основе определения нуклеотидных последовательностей (RubeNS). www.who-rubella.org.
2. Зверев В.В., Десяткова Р.Г. Врожденная краснуха. Бюллетень «Вакцинация. Новости вакцинопрофилактики». 2004, 6 (36).

3. Компьютеризованная информационная система по инфекционным заболеваниям (ЦИСИЗ). <http://data.euro.who.int/cisid/>.
4. Лаврентьева И.Н., Семериков В.В., Жебрун А.Б., Фельдблюм И.В., Марков А.В. Краснуха в России: изменчивость возбудителя в период вакцинопрофилактики. *Журн. микробиол.* 2008, 3: 26-31.
5. Программа «Элиминация кори и краснухи в Российской Федерации» (2016 — 2020 гг.). https://rospotrebnadzor.ru/deyatelnost/epidemiological-surveillance/?ELEMENT_ID=5968.
6. Элиминация кори и краснухи и предупреждение врожденной краснушной инфекции. Стратегический план Европейского региона ВОЗ 2005-2010 гг. http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0019/79030/E87772R.pdf.
7. Ai J., Xie Z., Liu G. et al. Etiology and prognosis of acute viral encephalitis and meningitis in Chinese children: a multicentre prospective study. *BMC Infect Dis.* 2017, 17(1): 494.
8. Boehlen F., Balavoine J.F, de Moerloose P. Severe thrombocytopenic purpura due to rubella infection in a patient with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2003, 2(2): 144-146.
9. Catlin F. Prevention of hearing impairment from infection and ototoxic drugs. *Arch Otolaryngol.* 1985, 111 (6): 377-384.
10. Dominguez G., Wang C-Y., Frey T.K. Sequence of the genome RNA of rubella virus: evidence for genetic rearrangement during togavirus evolution. *Virology.* 1990, 177: 225.
11. Fenner F., Pereira H.G., Porterfield J.S. et al. Family and generic names for viruses approved by the International Committee on Taxonomy of Viruses, June 1974. *Intervirology,* 3(3), 193-198.
12. Figueiredo C.A., Klautau G.B., Afonso A.M. et al. Isolation and genotype analysis of rubella virus from a case of Guillain-Barré syndrome. *J. Clin. Virol.* 2008, 43(3): 343-345.
13. Frey T.K., Abernathy E.S., Bosma T.J. et al. Molecular analysis of rubella virus epidemiology across three continents, North America, Europe, and Asia, 1961-1997. *J. Infect. Dis.* 1998, 178 (3): 642-650.
14. Global and regional immunization profile. European Region. 2018. https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/data/gseurprofile.pdf?ua=1.
15. Global measles and rubella laboratory network support for elimination goals, 2010—2015. *Wkly Epidemiol. Rec.* 2016, 91: 240-246.
16. International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV): Taxonomy release 2018b. <https://talk.ictvonline.org/files/master-species-lists/m/msl/8266>.
17. Jin L., Thomas B. Application of molecular and serological assays to case based investigations of rubella and congenital rubella syndrome. *J. Med. Virol.* 2007, 79 (7): 1017-1024.
18. Katow S., Minahara H., Fukushima M. et al. Molecular epidemiology of rubella by nucleotide sequences of the rubella virus E1 gene in three East Asian countries. *J. Infect. Dis.* 1997, 176 (3): 602-616.
19. Marks M., Marks J.L. Viral arthritis. *Clin. Med. (Lond).* 2016, 16(2): 129-134.
20. Martinez-Torres A.O., Mosquera M.M., Sanz J.C. et al. Phylogenetic analysis of rubella virus strains from an outbreak in Madrid, Spain, from 2004 to 2005. *J. Clin. Microbiol.* 2009, 47 (1): 158-163.
21. Pether J.V., Caul E.O., Betteridge T.J. et al. Fatal pneumonia after glandular fever and rubella. *Lancet.* 1989, 1(8648): 1210.
22. Rubella — Elimination of rubella and congenital rubella syndrome in the Americas. https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=10801:2015-elimination-rubella-congenital-syndrome-americas&Itemid=40721&lang=en.
23. Rubella virus nomenclature update: 2013. *Wkly Epidemiol. Rec.* 2013, 32: 337-348.
24. Standardization of the nomenclature for genetic characteristics of wild-type rubella viruses. *Wkly Epidemiol. Rec.* 2005, 14: 126-132.
25. The role of extended and whole genome sequencing for tracking transmission of measles and rubella viruses: report from the Global Measles and Rubella Laboratory Network meeting, 2017. *Wkly Epidemiol. Rec.* 2018, 93: 55-59.
26. Update of standard nomenclature for wild-type rubella viruses, 2007. *Wkly Epidemiol. Rec.* 2007, 84: 216-222.
27. Vauloup-Fellous C., Hubschen J.M., Abernathy E.S. et al. Phylogenetic analysis of rubella viruses involved in congenital rubella infections in France between 1995 and 2009. *J. Clin. Microbiol.* 2010, 48 (7): 2530-2535.
28. World Health Organization. Global Measles and Rubella strategic plan 2012-2020. 2011. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44855/9789241503396_eng.pdf.

29. Zheng D.P., Frey T.K., Icenogle J. et al. Global distribution of rubella virus genotypes. *Emerging Infect. Dis.* 2003, 9 (12): 1523-1530.
30. Zheng D.P., Zhou Y.M., Zhao K. et al. Characterization of genotype II Rubella virus strains. *Arch. Virol.* 2003, 148 (9): 1835-1850.
31. Zheng D.P., Zhu H., Revello M.G. et al. Phylogenetic analysis of rubella virus isolated during a period of epidemic transmission in Italy, 1991-1997. *J. Infect. Dis.* 2003, 187 (10): 1587-1597.

Поступила 21.07.19

Контактная информация: Чехляева Татьяна Сергеевна,
125212, Москва, ул. Адмирала Макарова, 10, р.т. (495)452-28-26

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019

К.В.Машилов¹, Т.А.Костинова^{1,2}

ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА ИНТЕРКУРРЕНТНЫХ ИНФЕКЦИЙ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

¹НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва; ²Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом

В обзоре на основании анализа современных эпидемиологических данных выявляются объективные предпосылки возрастания роли вакцинопрофилактики в повышении эффективности лечения различных форм туберкулеза у основных контингентов больных. Приводятся конкретные рекомендации и современные данные об эффективности и безопасности использования вакцин при лечении больных туберкулезом.

Журн. микробиол., 2019, № 5, С. 102—108

Ключевые слова: вакцинопрофилактика, лечение, туберкулез, безопасность, эффективность

К.В.Mashilov¹, Т.А.Kostinova^{1,2}

VACCINE PROPHYLAXIS OF INTERCURRENT INFECTIONS OF RESPIRATORY TRACT IN PATIENTS WITH TUBERCULOSIS

¹Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow; ²Moscow City Scientific and Practical Center for Tuberculosis Control, Russia

In this review, on the base of analysis of the current epidemiological data, the objective preconditions of the growing role of vaccinal prevention in increasing of effectiveness of treatment of tuberculosis in the key groups of patient is elucidated. Here are actual recommendations and information about efficiency and safety of vaccines in treatment of tuberculosis.

Zh. Mikrobiol. (Moscow), 2019, No. 5, P. 102—108

Key words: vaccinal prevention, treatment, tuberculosis, safety, effectiveness

Текущая эпидемиологическая обстановка по заболеваемости туберкулезом остается напряженной в большинстве стран [44, 47, 48, 50]. По данным ВОЗ, в мире ежегодно регистрируется более 10 миллионов новых случаев заболевания, что в определенный момент позволяло говорить о пандемии туберкулеза [46].