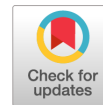


# ОЦЕНКА СТАТУСА ЭЛИМИНАЦИИ КРАСНУХИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ В 2019 г.



Т.С. Чехляева<sup>1</sup>, О.В. Цвиркун<sup>1,2</sup>, Н.В. Тураева<sup>1</sup>, Д.В. Ерохов<sup>1</sup>, Л.А. Баркинхоева<sup>1</sup>,  
Н.Т. Тихонова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФБУН Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

**Резюме.** В 2002 г. Европейским региональным бюро ВОЗ была разработана «Стратегическая программа предупреждения кори и врожденной краснушной инфекции в Европейском регионе», которая была пересмотрена в 2004 г. В результате пересмотра была поставлена дополнительная задача — элиминация эндемичной краснухи в регионе к 2010 г. Краснуха является заболеванием, хорошо управляемым посредством вакцинации, что определяет теоретическую возможность прерывания ее глобальной трансмиссии. В Российской Федерации с 2013 г. реализуется «Национальная программа по элиминации краснухи». Критерии элиминации подвергались пересмотру по мере реализации программы. В настоящее время основным критерием элиминации краснухи является отсутствие эндемичной (местной) передачи вируса в течение не менее 36 месяцев, что должно быть подтверждено молекулярно-генетическими методами исследования. Кроме того, в Российской Федерации в качестве одного из критериев элиминации используется также показатель заболеваемости — менее 1 случая на 1 млн населения. В пользу успешной реализации программы говорит тот факт, что с 2013 г. на фоне высокого (более 95%) охвата профилактическими прививками отмечается снижение показателей заболеваемости и их стабилизация на уровне менее 1 случая на 1 млн населения с 2014 г. В ходе мероприятий по молекулярно-генетическому мониторингу циркулирующих среди населения штаммов вируса краснухи отмечено прекращение эндемичной передачи вируса. В период реализации программы элиминации преобладающими генотипами вируса, циркулировавшими на территории России, были генотипы 1Е и 2В, имеющие глобальное распространение. Полученные по результатам молекулярно-генетического мониторинга данные позволили определить, что штаммы, изолированные в течение рассматриваемого периода, относятся к разным кластерам, что свидетельствует об их импортировании. Принимая во внимание вышперечисленные факторы — высокий охват прививками, низкую заболеваемость и отсутствие эндемичной передачи вируса, — экспертная комиссия ВОЗ по верификации элиминации кори и краснухи в 2017 г. присвоила Российской Федерации статус страны, достигнувшей элиминации краснухи. Сохранение фазы элиминации инфекции подтверждается ежегодно. В настоящей статье приводятся результаты комплексной оценки статуса элиминации краснухи на территории Российской Федерации специалистами «Национального научно-методического центра по кори и краснухе» и региональной референс-лаборатории ВОЗ по кори и краснухе на основании эпидемиологических данных и данных молекулярно-генетических исследований в 2019 г.

**Ключевые слова:** краснуха, элиминация, эпидемиология, надзор, генотип, вирус краснухи.

## Адрес для переписки:

Чехляева Татьяна Сергеевна  
125212, Россия, Москва, ул. Адмирала Макарова, 10,  
ФБУН Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии  
им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора.  
Тел.: 8 (495) 452-28-26.  
E-mail: chekhliaeva@yandex.ru

## Contacts:

Tatiana S. Chekhlyeva  
125212, Russian Federation, Moscow, Admiral Makarov str., 10,  
G.N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology  
and Microbiology.  
Phone: +7 (495) 452-28-26.  
E-mail: chekhliaeva@yandex.ru

## Для цитирования:

Чехляева Т.С., Цвиркун О.В., Тураева Н.В., Ерохов Д.В.,  
Баркинхоева Л.А., Тихонова Н.Т. Оценка статуса элиминации краснухи  
в Российской Федерации в 2019 г. // Инфекция и иммунитет. 2022. Т. 12,  
№ 1. С. 85–94. doi: 10.15789/2220-7619-ATR-1663

## Citation:

Chekhlyeva T.S., Tsvirkun O.V., Turaeva N.V., Erokhov D.V.,  
Barkinkhоеva L.A., Tikhonova N.T. Assessing the 2019 rubella elimination  
status in the Russian Federation // Russian Journal of Infection and  
Immunity = Infektsiya i immunitet, 2022, vol. 12, no. 1, pp. 85–94.  
doi: 10.15789/2220-7619-ATR-1663

**ASSESSING THE 2019 RUBELLA ELIMINATION STATUS IN THE RUSSIAN FEDERATION**Chekhlyayeva T.S.<sup>a</sup>, Tsvirkun O.V.<sup>a,b</sup>, Turaeva N.V.<sup>a</sup>, Erokhov D.V.<sup>a</sup>, Barkinkhoeva L.A.<sup>a</sup>, Tikhonova N.T.<sup>a</sup><sup>a</sup> G.N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation<sup>b</sup> The Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

**Abstract.** In 2002, the WHO Regional Office for Europe developed the Strategic Program for the Prevention of Measles and Congenital Rubella Infections in the European Region, which was revised in 2004. As a result of the revision, an additional target was set to eliminate endemic rubella in the region by 2010. Rubella is a disease well controlled by vaccination that accounts for a theoretical potential to interrupt its global transmission. Since 2013, the Russian Federation has been implementing the National Rubella Elimination Program. Elimination criteria have been revised as the Program proceeds. Currently, the main criterion for rubella elimination is the absence of endemic (local) virus transmission for at least 36 months, which should be confirmed by molecular genetic research methods. In addition, in the Russian Federation, an incidence rate of less than 1 case per 1 million population is also used as one of the elimination criteria. Since 2013, due to a high (over 95%) coverage of preventive vaccinations a decrease in incidence rates and their stabilization at a level of less than 1 per 1 million population since 2014 state in favor of successfully implemented Program. Genetic monitoring of rubella virus strains circulating in human population noted the termination of endemic virus transmission. While implementing the Elimination Program, the prevailing virus genotypes that circulate in Russia were found to be genotypes 1E and 2B showing a global distribution. The data obtained after molecular genetic monitoring allowed to find that the strains isolated during this period belonged to different clusters accounting for in favor of being imported. Considering the above factors such as high vaccination coverage, low incidence rate and lack of endemic virus transmission, the 2017 WHO Committee on verification of measles and rubella elimination assigned the Russian Federation the status of a country that has achieved rubella elimination. The continuation of the phase of infection elimination is confirmed annually. This article presents the results on comprehensive assessment of rubella elimination status in the Russian Federation by specialists from the National Scientific and Methodological Center for Measles and Rubella and WHO EURO Moscow regional reference laboratory for measles and rubella based on 2019 epidemiological data and molecular genetic studies.

**Key words:** rubella, elimination, epidemiology, surveillance, genotype, Rubella virus.

**Введение**

В 2002 г. Европейским региональным бюро ВОЗ была разработана «Стратегическая программа предупреждения кори и врожденной краснушной инфекции в Европейском регионе».

В октябре 2004 г. программа была пересмотрена на региональном совещании руководителей программ иммунизации и консультативной группы экспертов ЕРБ ВОЗ. Наряду с элиминацией кори и предупреждением ВКИ в программу была включена задача элиминации краснухи к 2010 г. [11].

В Российской Федерации с 2013 г. успешно реализуется программа элиминации краснухи, которая была интегрирована в уже существующую программу элиминации кори. Этому предшествовала разработка с 2008 г. нормативно-распорядительных документов по совершенствованию эпидемиологического надзора за краснухой.

Критерии элиминации подвергались пересмотру по мере реализации программы; в настоящее время основным критерием элиминации краснухи является отсутствие эндемичной (местной) передачи вируса в течение не менее 36 месяцев, что должно быть подтверждено молекулярно-генетическими методами исследования. В Российской Федерации в качестве критерия элиминации используется также показатель заболеваемости — менее 1 случая на 1 млн населения.

В России охват вакцинацией против краснухи детей в возрасте одного года поддерживается на уровне не менее 95% с 2006 г., охват ревакцинацией на этом уровне детей в возрасте 6 лет — с 2008 г. В 2014 г. в РФ впервые достигнут целевой показатель элиминации инфекции — менее 1 случая на 1 млн населения, который сохраняется до настоящего времени.

Количество заболевших краснухой в 2016 г. составило 38 человек, случаи были зарегистрированы на территориях 10 субъектов страны.

В следующие два года, 2017 г. и 2018 г., зарегистрировано по 5 случаев заболевания краснухой, интенсивный показатель заболеваемости составил 0,004 на 100 тыс. населения. Низкая заболеваемость и отсутствие эндемичной передачи вируса позволили Европейской региональной комиссии по верификации элиминации кори и краснухи ВОЗ признать факт достижения элиминации краснухи на территории Российской Федерации в 2017–2018 гг.

В 2019 г. количество случаев краснухи увеличилось до 34 (0,03 на 100 тыс. населения), однако в стране сохраняется фаза элиминации инфекции, что подтверждается не только эпидемиологическими данными, но и результатами молекулярно-генетических исследований выделенных штаммов вируса.

Цель настоящей работы состоит в комплексной оценке статуса элиминации краснухи на территории Российской Федерации на ос-

новании эпидемиологических данных и данных молекулярно-генетических исследований в 2019 г.

## Материалы и методы

В основу проведенных эпидемиологических исследований положен анализ данных официальной государственной статистики (формы № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях», № 5 «Сведения о профилактических прививках», № 6 «Сведения о контингентах детей и взрослых, привитых против инфекционных заболеваний»), отчетов 10 региональных центров по надзору за корью и краснухой, карт эпидрасследования случая заболевания краснухой или подозрительного на эту инфекцию, информационно-аналитических бюллетеней Национального научно-методического центра по надзору за корью и краснухой (ННМЦ). Для анализа данных использовался описательно-оценочный метод.

Сыворотки крови от больных для лабораторного подтверждения диагноза «краснуха» были взяты в сроки от 4 до 28 дней с момента появления сыпи в соответствии со стандартами лабораторной диагностики [4, 12]. Исследования осуществляли методом ИФА с использованием коммерческого набора «ИФА-Краснуха-IgM» производства фирмы «ЭКОлаб» (Россия) в соответствии с инструкцией производителя.

Клиническими образцами для молекулярно-генетических исследований послужили образцы мочи, сыворотки и назофарингеальных соскобов, собранных не позднее 5 дня с момента появления сыпи, в соответствии с принятыми методическими рекомендациями, от 16 больных краснухой [1, 12]. Образцы были собраны в Оренбурге (2018 г. — 2 шт., 2019 г. — 5 шт.), Санкт-Петербурге (2019 г. — 7 шт.), Уфе (2019 г. — 1 шт.) и Москве (2019 г. — 1 шт.).

Экстракцию РНК вируса краснухи из клинических образцов проводили с использованием набора Qiagen QIAamp Viral RNA Mini Kit (Qiagen, Германия, кат. № 52906).

Исследование образцов на наличие РНК вируса краснухи проводили методом ОТ-ПЦР с детекцией в режиме реального времени. Образцы со значением порогового цикла (Ct) менее 35 считались положительными. Амплификацию участка генома вируса (739 н.т. гена E1) для последующего анализа осуществляли методом ОТ-ПЦР с использованием набора реактивов Platinum Taq DNA Polymerase High Fidelity (Invitrogen, США, кат. № 11304011) и комплекта специфических праймеров (смысловый праймер AGCGACGCGGCCTGCTGGGG, антисмысловый праймер CGCCCAGGTCTGCCGGGTCTC) и вложенной ПЦР (смысловый праймер

GTGATGAGCGTGTTCGCCCT, антисмысловый праймер GTGTGTGCCATACACCACGCC).

Детекция продуктов ПЦР проводилась в 2% агарозном геле с использованием интеркалирующего агента бромистого этидия.

Полученные ПЦР-продукты были очищены на колонках Qiagen QIAquick Gel Extraction Kit (Qiagen, Германия, кат. № 28706) и использованы в качестве матрицы для сиквенсовой реакции с BigDye Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit (ThermoFisher, США) по методике, рекомендованной производителем.

Нуклеотидные последовательности обрабатывали с помощью программного пакета SeqScape Software 3 (ThermoFisher, США).

Определение генетической принадлежности выделенных штаммов проводили с использованием алгоритма BLAST. Реконструкцию филогенетических событий проводили в программе MEGA-X по методу «ближайших соседей» [8]. Эволюционная дистанция между штаммами определена по трехпараметрическому методу Тамуры [10]. Достоверность различия между группами оценивали на основании анализа 500 бустреп-повторов. Достоверными считали группы с процентом поддержки выше 70.

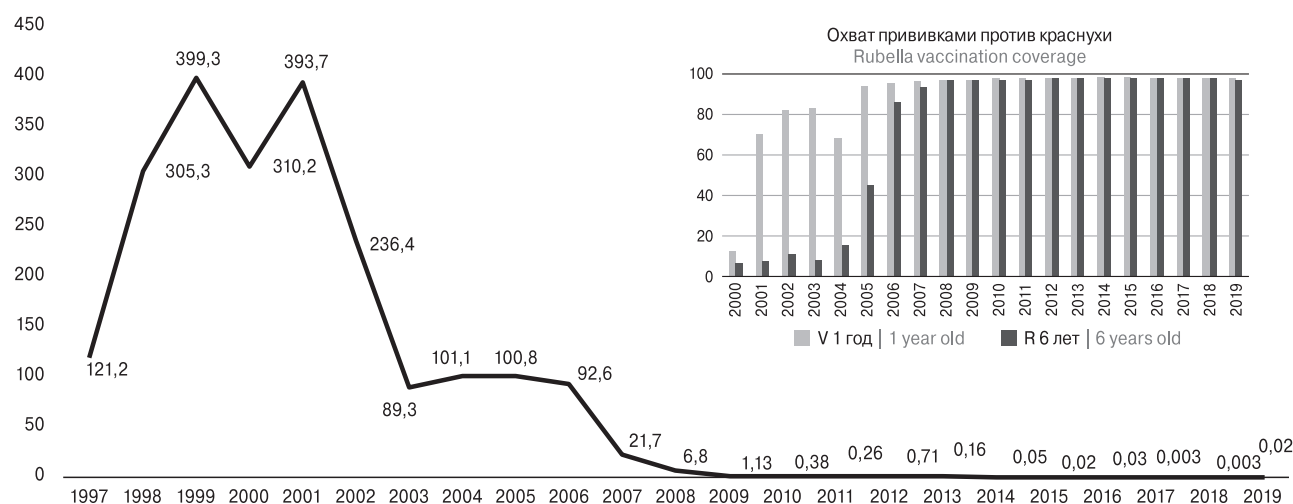
Для филогенетического анализа была взята выборка штаммов (n = 65). Российские штаммы изолированы на базе ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора в разные годы, информация о нуклеотидных последовательностях прочих штаммов получена из базы данных NCBI GenBank.

## Результаты

В довакцинальный период заболеваемость колебалась от 89,3 до 399,3/100 тыс. населения (рис. 1).

Плановая вакцинация против краснухи повсеместно стала проводиться с 2002 г. Охват вакцинацией детей второго года жизни достиг 95% уровня в 2006 г., а ревакцинацией в 6 лет — в 2008 г. Увеличение числа привитых против краснухи как за счет плановой иммунизации, так и компании 2006–2007 гг. в рамках национального проекта «Здоровье», когда было привито более 11 млн детей, подростков и женщин в возрасте до 25 лет, способствовало снижению заболеваемости. Так, уже с 2010 г. интенсивный показатель заболеваемости не превышал единицы на 100 тыс. населения, а с 2014 г. не превышал единицы на млн жителей, стабилизировавшись на уровне 0,05 (2014 г.) — 0,003 (2017–2018 гг.) на 100 тыс. населения.

В 2017 г. впервые был зафиксирован исторический минимум заболеваемости, 5 случаев на 5 территориях, в 2018 г. успех повторился. В 2019 г. ситуация изменилась, было зарегистрировано



**Рисунок 1. Динамика заболеваемости краснухой в Российской Федерации в 1997–2019 гг. и охват прививками против краснухи в декретированных возрастах в 2000–2019 гг.**

Figure 1. Dynamics of 1997–2019 rubella incidence in the Russian Federation and 2000–2019 rubella vaccination coverage at prescribed ages

**Таблица. Результаты генотипирования вируса краснухи, 2018–2019 гг.**

Table. 2018–2019 rubella virus genotyping data

№ No.	Тип образца Type of sample	Дата появления сыпи Rash dated	Генотип Genotype	Штамм Strain
1	Моча Urine	26.11.2018	2B	RVs/Orenburg.RUS/48.18/
2	Моча Urine	03.12.2018	2B	RVs/Orenburg.RUS/49.18/
3	Моча Urine	02.02.2019	2B	RVs/Orenburg.RUS/5.19/
4	Моча Urine	13.02.2019	2B	RVs/Orenburg.RUS/7.19/
5	Моча Urine	13.02.2019	2B	RVs/Orenburg.RUS/7.19/2
6	Моча Urine	13.02.2019	2B	RVs/Orenburg.RUS/7.19/3
7	Моча Urine	14.02.2019	2B	RVs/Orenburg.RUS/7.19/4
8	Сыворотка Serum	13.03.2019	2B	RVs/Moscow.RUS/11.19/
9	Моча Urine	19.05.2019	1E	RVs/Ufa.RUS/21.19/
10	Моча Urine	20.05.2019	1E	RVs/St.Petersburg.RUS/21.19/
11	Моча Urine	09.06.2019	1E	RVs/St.Petersburg.RUS/24.19/
12	Соскоб с носоглотки Nasopharyngeal swab	20.06.2019	1E	RVs/St.Petersburg.RUS/25.19/
13	Соскоб с носоглотки Nasopharyngeal swab	28.06.2019	1E	RVs/St.Petersburg.RUS/27.19/
14	Соскоб с носоглотки Nasopharyngeal swab	01.07.2019	1E	RVs/St.Petersburg.RUS/27.19/2
15	Моча Urine	03.07.2019	1E	RVs/St.Petersburg.RUS/27.19/3
16	Соскоб с носоглотки Nasopharyngeal swab	26.07.2019	1E	RVs/St.Petersburg.RUS/31.19/

34 случая краснухи на 7 территориях, показатель заболеваемости краснухой вырос по сравнению с прошлым годом в 7,5 раз, сохраняясь при этом на уровне менее 1 на 1 млн населения.

В разрезе территорий Российской Федерации заболеваемость распределилась следующим образом: Санкт-Петербург — 18 случаев, Оренбургская область — 8 случаев, по 2 случая зарегистрировано в Москве, Ульяновской области, в Республике Башкортостан, по 1 случаю — в Орловской и Тюменской областях. Все случаи подтверждены лабораторно посредством определения специфических IgM в сыворотке крови больных.

Анализ внутригодовой динамики заболеваемости показал, что случаи краснухи регистрировались в течение 7 месяцев: с февраля по август. Среди зарегистрированных случаев 30 (88,2%) имели эпидемиологическую классификацию «местные», 4 (11,8%) случая были классифицированы как «импортированные». Установлено, что 2 случая были импортированы из Китая в Орловскую область и Республику Башкортостан, 1 случай импортирован из Камбоджи в Москву, 1 случай — из Германии в Республику Башкортостан.

На наличие IgM-антител к вирусу краснухи лабораторно обследовано 7451 человек, показатель отмененных случаев в 2019 г. составил 5,0/100 тыс. населения, что выше регламентированного ВОЗ показателя 2,0/100 тыс. населения. Показатели чувствительности эпидемиологического надзора были подтверждены равномерным в течение года обследованием больных с подозрением на краснуху и с другими экзантемными заболеваниями, а также репрезентативностью отмененных случаев в разрезе территорий страны, которая составила 98,8% (против регламентируемого ВОЗ 80%).

Участок генома вируса краснухи для генотипирования удалось амплифицировать в 100% случаев. По результатам анализа нуклеотидных последовательностей установлено, что 8 образцов принадлежат к генотипу 1E, 8 — к генотипу 2B (табл.).

Нуклеотидные последовательности штаммов, выделенных от больных в 2018–2019 гг., имели существенные отличия от последовательностей, выделенных в предыдущие годы. Проведенный филогенетический анализ показал, что внутри каждого из генотипов формируются отдельные кластеры, включающие в себя штаммы, выделенные в разные периоды циркуляции вируса (рис. 2, 3).

Установлено, что штаммы вируса краснухи генотипа 1E, выделенные на территории России в разные годы, формируют три кластера. Штаммы генотипа 1E, изолированные в период элиминации, принадлежат к кластеру

3-1E, тогда как более ранние штаммы принадлежат к кластерам 1-1E и 2-1E.

Топология филогенетического дерева штаммов генотипа 2B, в разные годы изолированных в России, позволяет выделить два кластера штаммов. Вирусы генотипа 2B, изолированные в течение проанализированного периода 2018–2019 гг., относятся к кластеру 2-2B, имея, однако, существенные отличия в нуклеотидных последовательностях 739 н.т. гена *E1* от штаммов, выделенных в более ранние годы.

Полученные последовательности были депонированы в международную базу данных RubeNS (Rubella Nucleotide Surveillance Database), штаммам присвоены названия в соответствии с принятой номенклатурой наименования диких штаммов вируса краснухи [1, 6].

## Обсуждение

Благодаря успехам в реализации глобальных и региональных программ элиминации краснухи и предупреждения врожденной краснухи отмечается существенное снижение заболеваемости этой инфекции в мире [2, 13]. Однако, несмотря на интеграцию системы эпидемиологического надзора за краснухой в систему общественного здравоохранения большинства стран — членов ВОЗ, в ряде стран наблюдаются трудности с обеспечением регистрации и лабораторным подтверждением случаев; генотипирование штаммов вируса с целью определения характера циркуляции и сообщение результатов в глобальную специализированную базу данных RubeNS (<http://www.who-rubella.org>) по состоянию на 2018 г. проводилось на регулярной основе в 35 странах мира [3, 5, 7, 14].

Из всех стран, подающих отчетность в ВОЗ, наибольшее количество случаев краснухи в 2015–2020 гг. было зарегистрировано в странах Восточной (Китай, Япония), Юго-Восточной (Вьетнам, Филиппины) и Южной Азии (Пакистан, Индия) и Африканского континента (Судан, Конго, Уганда, ЮАР, Эфиопия, Нигерия) [2, 14].

В странах Европейского региона ВОЗ в последние годы отмечается стабилизация заболеваемости краснухой на низком уровне, 79% стран региона достигли элиминации эндемичной краснухи [3].

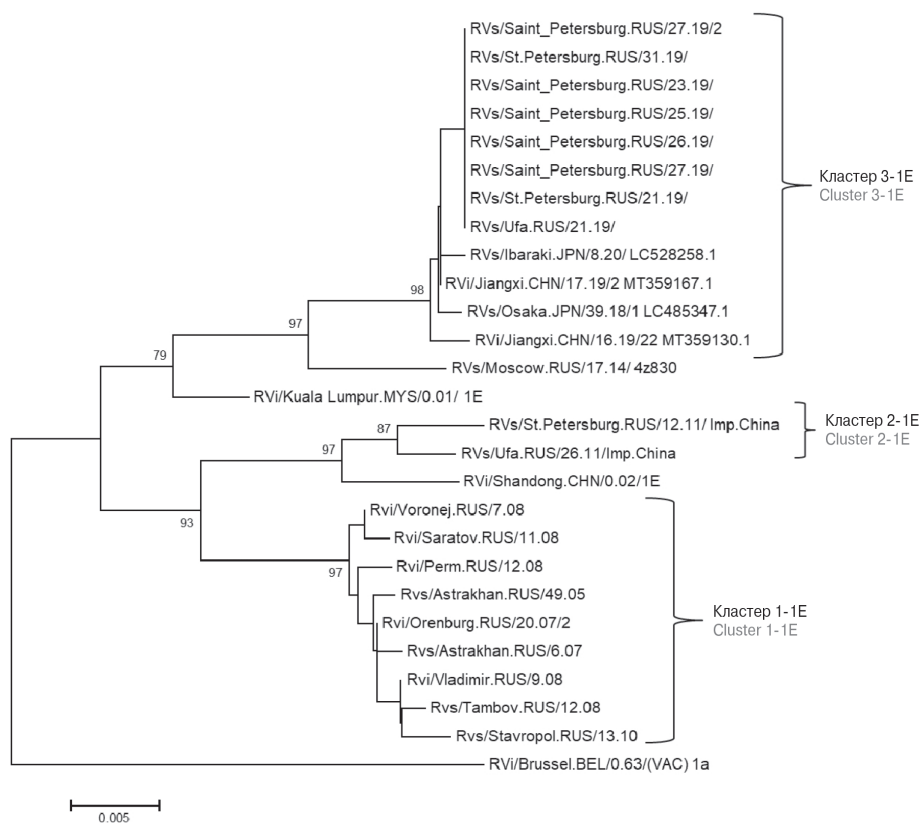
Снижение заболеваемости краснухой привело к существенному изменению генетического разнообразия циркулирующих штаммов вируса. Известно 13 генотипов вируса краснухи, 12 из которых (1B-1J, 2A-2C) включают в себя штаммы «дикого типа», циркулировавшие в мире в разные годы. Благодаря успехам в достижении элиминации краснухи большинство из известных генотипов в настоящее вре-

мя относится к так называемым «вымершим», передача которых была прервана на 10 и более лет [6]. Согласно доступным данным, с середины 2017 г. заболеваемость краснухой в мире связана преимущественно со штаммами вирусов, принадлежащими к генотипам 1E и 2B [5, 7].

В Российской Федерации наряду с «Региональной программой ВОЗ по элиминации краснухи действует «Национальная программа элиминации краснухи 2016–2020 гг.». Об их успешной реализации говорит тот факт, что с 2016 г. в стране на фоне высокого охвата профилактическими прививками против краснухи ( $\geq 95\%$  населения) отмечаются исторически самые низкие показатели заболеваемости. Однако рост уровня заболеваемости в 2019 г., по сравнению с показателями 2017–2018 гг., преимущественно за счет случаев с эпидемиологической

классификацией «местные», потребовал комплексного анализа состояния элиминации инфекции на территории страны.

В 2019 г. в Санкт-Петербурге была зарегистрирована вспышка краснухи, которая длилась с 04.05 по 26.07. В ходе эпидемиологического расследования было установлено, что все случаи заболевания являются местными. Средний возраст заболевших составил 27,4 года, причем все заболевшие либо были не привиты против краснухи, либо не имели прививочного анамнеза. О сложности диагностики легких форм краснухи свидетельствует тот факт, что краснуха была заподозрена у 11 больных, 2 случая были выявлены при обследовании больных с пятнисто-папулезной сыпью и лихорадкой, 5 случаев выявлено при обследовании больных с подозрением на корь.



**Рисунок 2. Иллюстрация филогенетических взаимоотношений штаммов вируса краснухи генотипа 1E, изолированных на территории РФ и в других странах**

Figure 2. An illustration of the phylogenetic relationships for genotype 1E rubella virus strains isolated in the Russian Federation and in other countries

**Примечание.** Количество секвенсов  $n = 27$ . Дерево построено на основании нуклеотидной последовательности 739 н.т. гена E1 с использованием трехпараметрической модели Тамуры по алгоритму «ближайших соседей». Цифры в узлах дерева — процент от 500 бутстреп-репликатов, поддерживающих группу. В качестве «внешней группы» взят вакцинный штамм вируса краснухи генотипа 1a Rvi/Brussel.BEL/0.63/(VAC). Референс-штаммы генотипа 1E-Rvi/Kuala Lumpur.MYS/0.01 и Rvi/Shandong.CHN/0.02 [8].

Note. The number of sequences was  $n = 27$ . The tree is constructed based on the 739 bp nucleotide sequence in the E1 gene using the 3-parameter Tamura model and the “neighbor joining” algorithm. The numbers in the tree nodes denote percentage of the 500 boot replicates that support the group. A rubella virus vaccine strain of genotype 1a Rvi/Brussel.BEL/0.63/(VAC) was considered as an out-group. Reference strains of genotype 1E-Rvi/Kuala Lumpur.MYS/0.01 and Rvi/Shandong.CHN/0.02 [8].

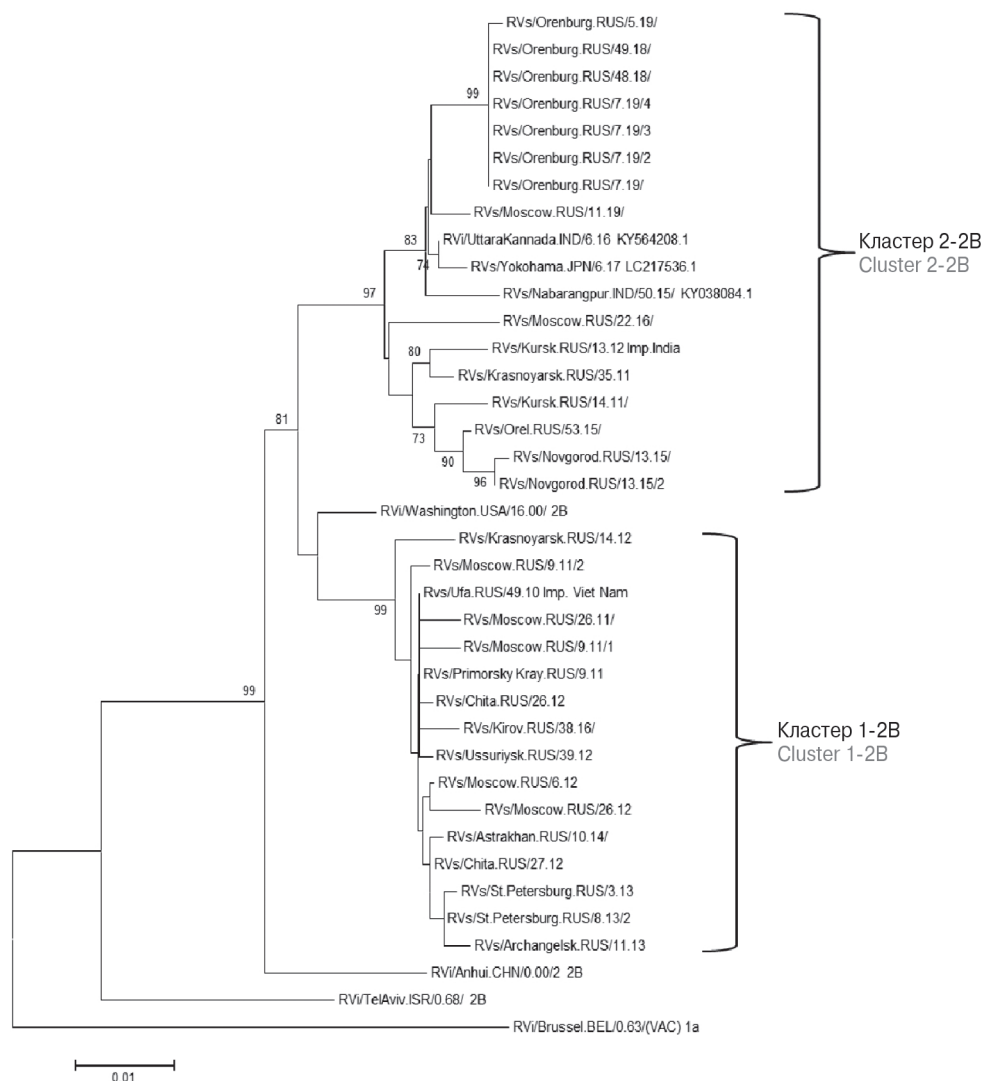
Предполагаемый источник инфицирования установлен для 7 больных из 18. Определены цепочки передачи: по месту работы (4 случая), по месту проживания (2 случая); место предполагаемого заражения — фестиваль «Эпикон», проходивший с 27 по 29 апреля 2019 г. (1 случай).

По результатам проведенных молекулярно-генетических исследований в отношении двух цепочек вторичного распространения инфекции в Санкт-Петербурге и двух случаев, не имевших эпидемиологической связи с пред-

полагаемыми источниками инфекции, эти случаи были объединены в одну вспышку, связанную с вирусами краснухи генотипа 1Е.

Реконструкция филогении выделенных штаммов вируса позволила выделить 3 кластера на филогенетическом дереве, относящиеся к разным периодам циркуляции.

Кластеры 1-1Е и 2-1Е включают в себя генетические варианты вируса, циркуляция которых регистрировалась в период 2005–2011 гг. Циркуляция штаммов, принадлежащих к ука-



**Рисунок 3. Иллюстрация филогенетических взаимоотношений штаммов вируса краснухи генотипа 2В, изолированных на территории РФ и в других странах**

Figure 3. An illustration of phylogenetic relationships for genotype 2B rubella virus strains isolated in the Russian Federation and in other countries

**Примечание.** Количество сиквенсов  $n = 38$ . Дерево построено на основании нуклеотидной последовательности 739 н.т. гена E1 с использованием трехпараметрической модели Тамуры по алгоритму «ближайших соседей». Цифры в узлах дерева — процент от 500 бутстреп-репликатов, поддерживающих группу. В качестве «внешней группы» взят вакцинный штамм вируса краснухи RVi/Brussel.BEL/0.63/(VAC).

Note. The number of sequences was  $n = 38$ . The tree is constructed based on the 739 bp nucleotide sequence of the E1 gene using the three-parameter Tamura model for the “neighbor joining” algorithm. The numbers in the tree nodes denote the percentage of 500 boot replicates that support the group. Rubella virus vaccine strain RVi/Brussel.BEL/0.63/(VAC) was considered as an out-group.

занным кластерам, носила ограниченный, местный характер. В период с 2011 г. по настоящее время на территории России более не изолировались штаммы, эволюционно близкие к ним.

Штаммы, изолированные от вспышки в Санкт-Петербурге в 2019 г., принадлежат к кластеру 3-1Е. Кроме того, при комплексном расследовании случая краснухи у больной, прибывшей 02.05.2019 из туристической поездки по Германии и Нидерландам в Уфу (Республика Башкортостан), выявлен идентичный штамм вируса.

Поиск нуклеотидных последовательностей близкородственных штаммов позволил включить в кластер выборку штаммов, циркулировавших на территории Китая и Японии в 2018–2020 г. Эволюционная дистанция  $p_{(T)}$  между штаммами, изолированными в Санкт-Петербурге и Уфе, и штаммами из Японии и Китая в кластере 3-1Е составляет 0,00127 и 0,00343 соответственно. Кроме того, при реконструкции филогении в группу был включен штамм, изолированный в Москве в 2014 г. Дистанция  $p_{(T)}$  между этим штаммом и штаммами 2019 г. составила 0,016, что указывает на более раннее время дивергенции от общего предка. Однако с учетом ограниченных данных о генетическом разнообразии вируса краснухи, что связано с небольшим количеством стран, проводящих генетическое типирование вируса, полученные нами результаты филогенетического анализа не позволяют однозначно классифицировать случаи как «местные (эндемичные)» или «импортированные».

Другая вспышка краснухи на территории страны произошла в Оренбурге. Первый случай заболевания был зарегистрирован 27.11.2018 (дата появления сыпи — 26.11.2018) у иностранного студента 2 курса медицинского университета, прибывшего из Индии в августе 2018 г. Эпидемиологическое расследование позволило предположить, что заражение могло произойти по месту проживания: в хостеле, где размещались студенты 1 курса, прибывшие из разных штатов Индии, с 24.10 по 02.11.2018. Случай расценен как связанный с завозным.

В начале декабря, 03.12.2018, был зарегистрирован второй случай краснухи среди иностранных студентов университета. Однако третий случай заболевания отмечен только через 2 месяца — 02.02.2019. Учитывая отсутствие случаев краснухи среди местного населения города и области, было принято решение проверить журнал учета обращаемости студентов за медицинской помощью в клинику адаптационной терапии этого университета. В результате ретроспективно было выявлено 2 пропущенных случая, с диагнозом «Острый лимфаденит»

и сопровождающихся сыпью (даты появления сыпи — 26.12.2018 и 17.01.2019).

Лабораторно обследовать удалось только второго студента. В результате исследования были выявлены IgM-антитела к вирусу краснухи. Несмотря на то, что первый пропущенный случай краснухи не был подтвержден и зарегистрирован, полученные данные дали основание предположить наличие эпидемиологической связи между случаями ноября–декабря 2018 г. и февраля–марта 2019 г. Последующее распространение инфекции среди индийских студентов было связано как с процессом обучения, так и с совместным проживанием в кампусах (комната, этаж). Таким образом, заболело 10 студентов медуниверситета, в возрасте от 18 до 22 лет, прибывших из Индии без сведений о вакцинации против краснухи. Заболевание протекало в 90,9% случаев в среднетяжелой форме.

Генотипировано 7 случаев краснухи в Оренбурге; установлено, что все они ассоциированы со штаммами вируса генотипа 2В. Проведенный филогенетический анализ штаммов генотипа, выделенных в разные периоды на территории России, позволил разделить штаммы на два кластера.

Кластер 1-2В включает в себя штаммы, изолированные преимущественно в 2011–2013 гг. Внутри кластера не отмечается четкой дифференцировки на субкластеры. Вероятно, это обусловлено множественным импортированием из эндемичных по предковому варианту регионов мира и отсутствием длительной местной передачи вирусов, образующих кластер 1-2В. Достаточно обособленно в рамках кластера на филогенетическом дереве находится штамм RVs/Krasnoyarsk.RUS/14.12, демонстрирующий наибольшее родство со штаммами, циркулировавшими в 2008–2013 гг. в странах Южной Америки.

Штаммы вируса краснухи, ассоциированные со вспышкой заболевания в Оренбурге, относятся к кластеру 2-2В. Выделенные в указанный период штаммы формируют субкластер с высокой бутстреп-поддержкой с вирусами, циркулировавшими в 2015–2019 гг. в Японии и Индии.

Анализ расчетной дистанции между штаммами внутри субкластера позволил установить, что штаммы из Оренбурга наиболее близки к штаммам, изолированным в Индии в 2016 г. ( $p_{(T)} = 0,00294$ ). Все случаи в Оренбурге классифицированы как связанные с импортированным случаем. Результаты, полученные в ходе проведения молекулярно-генетических исследований штаммов вируса краснухи, выделенных от 7 заболевших, подтвердили единый источник заражения и результаты эпидемиологического расследования.



Единый случай краснухи, зарегистрированный в Москве, также был связан со штаммом вируса генотипа 2В. Несмотря на то, что штамм RVs/Moscow.RUS/11.19 кластеризуется со штаммами, выделенными в Оренбурге, он эволюционно ближе к штаммам краснухи, циркулировавшим в Японии в 2017 г. ( $p_{(T)} = 0,00326$ ). Эпидемиологическое расследование позволило классифицировать случай как «местный», однако результаты молекулярно-генетических исследований не позволяют исключить его независимое импортирование.

Топология филогенетического дерева штаммов генотипа 2В демонстрирует, что штаммы, изолированные на территории России в предыдущие годы, образуют единый кластер со штаммами 2018–2019 гг., однако отстоят от них достаточно далеко в эволюционном отношении, что является одним из доказательств прерывания активной местной циркуляции вируса и связи случаев заболевания преимущественно с импортированием.

## Заключение

Поддержание высокого охвата прививками против краснухи в декретированных возрастах и осуществление эффективного эпидемиологического надзора за инфекцией позволяют надеяться на поддержание элиминации краснухи в будущем.

Результаты молекулярно-генетических исследований показали, что в России в период элиминации циркулируют вирусы, принадле-

жащие к генотипам 1Е и 2В. Штаммы указанных генотипов имеют практически глобальное распространение, преимущественно за счет импортирования из стран с активной циркуляцией вируса краснухи.

За период 2018–2019 гг. не отмечено случаев заболевания краснухой, которые можно было бы охарактеризовать как эндемичные. Следовательно, данные генетического мониторинга подтверждают сохранение фазы элиминации краснухи на территории Российской Федерации, которая, по заключению ВОЗ, началась в 2017 г.

## Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Благодарность

Авторы выражают глубокую признательность сотрудникам управления Роспотребнадзора в Москве, Санкт-Петербурге, Оренбургской области, Республике Башкортостан, ФБУЗ Центр гигиены и эпидемиологии в Республике Башкортостан, ФБУЗ Центр гигиены и эпидемиологии в Оренбургской области, ФБУЗ Центр гигиены и эпидемиологии в Москве и ФБУН Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт им. Пастера Роспотребнадзора за проведение эпидемиологического расследования и серологических исследований для лабораторного подтверждения случаев краснухи.

## Список литературы/References

1. Генетический мониторинг циркуляции вирусов кори и краснухи: методические рекомендации. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2019. 31 с. [Genetic monitoring of the circulation of measles and rubella viruses: guidelines. Moscow: Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, 2019. 31 p. (In Russ.)] URL: <https://files.stroyinf.ru/Data2/1/4293730/4293730377.pdf>
2. Компьютеризованная информационная система по инфекционным заболеваниям (ЦИСИЗ). [CISID database. (In Russ.)] URL: <http://data.euro.who.int/cisid>
3. Материалы восьмого совещания европейской региональной комиссии по верификации элиминации кори и краснухи. 12–14 июня, 2016 г. Варшава, Польша. [Eighth meeting of the European Regional Verification Commission for Measles and Rubella Elimination (RVC). 12–14 June, 2016. Warsaw, Poland. (In Russ.)] URL: [https://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0003/417900/RVC\\_Rus.pdf](https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0003/417900/RVC_Rus.pdf)
4. Bellini W.J., Icenogle J.P. Measles and rubella viruses. In: Manual of Clinical Microbiology. 9<sup>th</sup> edition. Ed. by P.R. Murray, E.J. Baron, M.L. Landry, J.H. Jorgensen, M.A. Pfaller. Washington, D.C.: ASM Press, 2007. doi: 10.1128/9781555817381.ch87
5. Brown K.E., Rota P.A., Goodson J.L., Williams D., Abernathy E., Takeda M., Mulders M.N. Genetic characterization of measles and rubella viruses detected through Global Measles and Rubella Elimination Surveillance, 2016–2018. *MMWR Morb. Mortal Wkly Rep.*, 2019, vol. 68, no. 26, pp. 587–591. doi: 10.15585/mmwr.mm6826a3
6. Rubella virus nomenclature update: 2013. *Wkly Epidemiol. Rec.*, 2013, vol. 88, pp. 337–348.
7. RubeNS database. URL: [www.who-rubella.org](http://www.who-rubella.org)
8. Saitou N., Nei M. The neighbor-joining method: a new method for reconstructing phylogenetic trees. *Mol. Biol. Evol.*, 1987, vol. 4, pp. 406–425. doi: 10.1093/oxfordjournals.molbev.a040454
9. Standardization of the nomenclature for genetic characteristics of wild-type rubella viruses. *Wkly Epidemiol. Rec.*, 2005, vol. 80, no. 14, pp. 126–132.
10. Tamura K. Estimation of the number of nucleotide substitutions when there are strong transition-transversion and G + C-content biases. *Mol. Biol. Evol.*, 1995, vol. 9, pp. 678–687. doi: 10.1093/oxfordjournals.molbev.a040752
11. WHO. Global Measles and Rubella strategic plan 2012–2020. Geneva: WHO, 2011. 44 p.

12. WHO. Manual for the laboratory-based surveillance of measles, rubella, and congenital rubella syndrome, 3<sup>rd</sup> edition. Geneva: WHO, 2018. URL: [http://www.who.int/immunization/monitoring\\_surveillance/burden/laboratory/manual/en](http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/laboratory/manual/en)
13. WHO. Surveillance for Vaccine Preventable Diseases (VPDs). URL: <https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/immunization-analysis-and-insights/surveillance/surveillance-for-vpds>
14. WHO. The Global Health Observatory (WHO datadase). URL: <https://www.who.int/data/gho>

---

**Авторы:**

**Чехляева Т.С.**, руководитель лаборатории прикладной иммунохимии ФБУН Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, Москва, Россия;

**Цвиркун О.В.**, д.м.н., руководитель эпидемиологического отдела ФБУН Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, Москва, Россия; доцент кафедры инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов, Москва, Россия;

**Тураева Н.В.**, к.м.н., руководитель лаборатории профилактики вирусных инфекций ФБУН Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, Москва, Россия;

**Ерохов Д.В.**, младший научный сотрудник лаборатории прикладной иммунохимии ФБУН Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, Москва, Россия;

**Баркинхоева Л.А.**, младший научный сотрудник лаборатории профилактики вирусных инфекций ФБУН Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, Москва, Россия;

**Тихонова Н.Т.**, д.б.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории цитокинов ФБУН Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, Москва, Россия.

**Authors:**

**Chekhlyayeva T.S.**, Head of the Laboratory of Applied Immunochemistry, G.N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation;

**Tsvirkun O.V.**, PhD, MD (Medicine), Head of the Epidemiology Department, G.N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation; Associate Professor, Department of Infectious Diseases with Courses in Epidemiology and Phthisiology, The Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation;

**Turaeva N.V.**, PhD (Medicine), Head of the Laboratory for Viral Infections Prevention, G.N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation;

**Erokhov D.V.**, Junior Researcher, Laboratory of Applied Immunochemistry, G.N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation;

**Barkinkhoeva L.A.**, Junior Researcher, Laboratory for Viral Infections Prevention, G.N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation;

**Tikhonova N.T.**, PhD, MD (Biology), Professor, Head Researcher, Laboratory of Cytokines, G.N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation.