

# Контроль за инфекциями с преимущественно энтеральной передачей средствами специфической профилактики в Республике Беларусь, Республике Казахстан, Российской Федерации и Украине: современное состояние вопроса

Заявление группы экспертов в области вакцинопрофилактики и профилактики вирусных гепатитов

(Statement of East European Vaccine Advisory Group – EEVAG and Hepatitis Prevention Board – HpB)

А.А. Баранов<sup>1</sup>, А.В. Горелов<sup>2</sup>, О.Е. Иванова<sup>3,4</sup>, Р.С. Идрисова<sup>5</sup>, С.А. Крамарев<sup>6</sup>, В.А. Матвеев<sup>7</sup>, М.И. Михайлов<sup>3</sup>, Л.С. Намазова<sup>1</sup>, А.Е. Платонов<sup>2</sup>, А.Т. Подколзин<sup>2</sup>, В.В. Романенко<sup>8</sup>, Т.А. Семененко<sup>9</sup>, В.К. Таточенко<sup>1</sup>, С.М. Харит<sup>10</sup>, Л.И. Чернышова<sup>11</sup>, О.В. Шамшева<sup>12</sup>, И.Л. Шаханина<sup>2</sup>, И.В. Шахгильдян<sup>13</sup>

<sup>1</sup> Научный центр здоровья детей РАМН

<sup>2</sup> ФГУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора

<sup>3</sup> ГУ «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова» РАМН

<sup>4</sup> Национальный центр по диагностике полиомиелита, Сотрудничающий центр ВОЗ (РФ)

<sup>5</sup> Алматинский государственный институт усовершенствования врачей, Республика Казахстан

<sup>6</sup> Национальный медицинский университет, Украина

<sup>7</sup> Медицинская академия последипломного образования, Республика Беларусь

<sup>8</sup> ФУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Свердловской области» Роспотребнадзора

<sup>9</sup> ФГУН «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи» РАМН

<sup>10</sup> ГУ «НИИ детских инфекций» Росздрава

<sup>11</sup> Академия последипломного образования, Украина

<sup>12</sup> Российский государственный медицинский университет

<sup>13</sup> ФГУН «НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского» РАМН

## Введение

В настоящее время состояние профилактики трех инфекционных заболеваний вирусной этиологии с преимущественно энтеральным путем передачи в странах-партнерах характеризуется тремя последовательными этапами, или уровнями, контроля эпидемического процесса. На территории Республики Беларусь, Республики Казахстан, Российской Федерации и Украины полиомиелит ликвидирован, что подтверждается сертификатом ВОЗ. В частности, последний случай полиомиелита, обусловленный диким вирусом, был зарегистрирован в России в 1996 году. Ликвидация полиомиелита

на территории стран-партнеров – это закономерный результат реализации стратегии, разработанной ВОЗ и воплощенной органами управления здравоохранением на национальном уровне. Прививки против полиомиелита входят в национальные календари вакцинации, причем в странах-партнерах для первичной иммунизации в той или иной степени используется инактивированная вакцина против полиомиелита (ИПВ).

Имеется ясное понимание закономерностей эпидемического процесса гепатита А на территории стран-партнеров. Прививки против гепатита А входят в календарь по эпидемическим показани-

ям или в календари профилактических прививок. В 1984 году академик В.М. Жданов пророчески отметил, что ситуация с гепатитом А напоминает таковую с полиомиелитом в 50-х годах. Активная массовая иммунизация против полиомиелита позволила в короткие сроки снизить заболеваемость данной инфекцией до спорадических случаев. Для того чтобы достигнуть такого результата санитарно-гигиеническими мерами, потребовались бы десятилетия. Аналогичного результата можно было бы достичь в профилактике гепатита А. Знания о ротавирусной инфекции на территории стран-партнеров значительно менее полные, чем о полиомиелите или гепатите А. Вакцины для профилактики ротавирусного гастроэнтерита либо зарегистрированы недавно, либо находятся в процессе регистрации. Стратегия иммунопрофилактики только разрабатывается.

Целью настоящего Заявления является обобщение данных по вакцинопрофилактике полиомиелита, гепатита А и ротавирусного гастроэнтерита в странах-партнерах на современном этапе, что позволит «построить» своеобразный «мост» между вчерашним, сегодняшним и завтрашним днем первичной иммунизации против вирусных инфекций с энтеральной передачей.

## Надзор за полиомиелитом и полиовирусом в странах-партнерах

В 1988 году 41-я Всемирная ассамблея здоровья приняла Решение о глобальной ликвидации полиомиелита к 2000 году. Цель Программы глобальной ликвидации полиомиелита: отсутствие случаев полиомиелита, вызванных диким вирусом полиомиелита, и дикого вируса полиомиелита в пробах клинических и из объектов окружающей среды, собранных во всех регионах мира.

Биологические основы ликвидации полиомиелита включают следующие факторы:

- отсутствие природных переносчиков вируса;
- передача вируса от человека к человеку;
- прерывание вирусной трансмиссии с помощью иммунизации;
- отсутствие резервуаров хозяина вируса вне человеческой популяции;
- ограниченное время жизнеспособности вируса в окружающей среде.

Стратегия ликвидации полиомиелита включает иммунизацию (при гарантированном высоком охвате плановой вакцинацией кампании «подчищающей» иммунизации, дополнительная иммунизация для всех детей до пяти лет) и эпидемиологический надзор за острыми вялыми параличами. При этом следует помнить, что синдром острого вялого паралича может развиваться при целом ряде заболеваний: синдроме Гийена–Барре, травматических невритах, миелитах, злокачественных новообразованиях, неспецифических заболеваниях ЦНС, интоксикациях ядами членистоногих, трихинеллезе, лихорадке Западного Нила и других (табл. 1).

В Республике Беларусь среди 483 случаев острых вялых параличей (ОВП) неполиомиелитной этиологии, зарегистрированных в 1996 – 2006 годах, наиболее распространенной нозологической формой были полиневропатии, на долю которых пришлось 38,0% (184 случая). Травматические невриты седалищного или малоберцового нерва составили 27,7% (134 случая), среди них преобладали постинъекционные невриты, которые развивались у детей раннего возраста после внутримышечного введения вакцины или антибиотиков. Несколько реже регистрировались проходящие монопарезы

**Таблица 1.**  
**Классификация случаев ОВП, зарегистрированных в Российской Федерации, 1998 – 2006 гг.**

Классификация	Число случаев
Всего случаев ОВП	4418
Не определен	4
Не ОВП	713
Полирадикулоневропатия/синдром Гийена–Барре/паралич Ландри	1515
Поперечный миелит	217
Травматический неврит	1033
Опухоль спинного мозга	64
Периферическая невропатия	160
Другие неспецифические заболевания ЦНС	302
Системные заболевания ЦНС	39
Неясный диагноз	268
<b>Полиомиелит</b>	<b>103</b>

конечностей – 12,0% (58 случаев) и миелиты – 7,5% (36 случаев). В целом частота регистрации полиневропатий в Республике Беларусь составила 1,1 случая на 100 тыс. детей до 15 лет, что практически не отличается от результатов, полученных в других странах с хорошо развитой системой медицинского обслуживания населения.

Огромные усилия по воплощению стратегии ликвидации полиомиелита увенчались успехом: в 2006 году было зарегистрировано 1968 случаев полиомиелита в четырех эндемичных странах, в то время как в 1988 году – на старте реализации программы – 350 тыс. случаев полиомиелита в 125 странах.

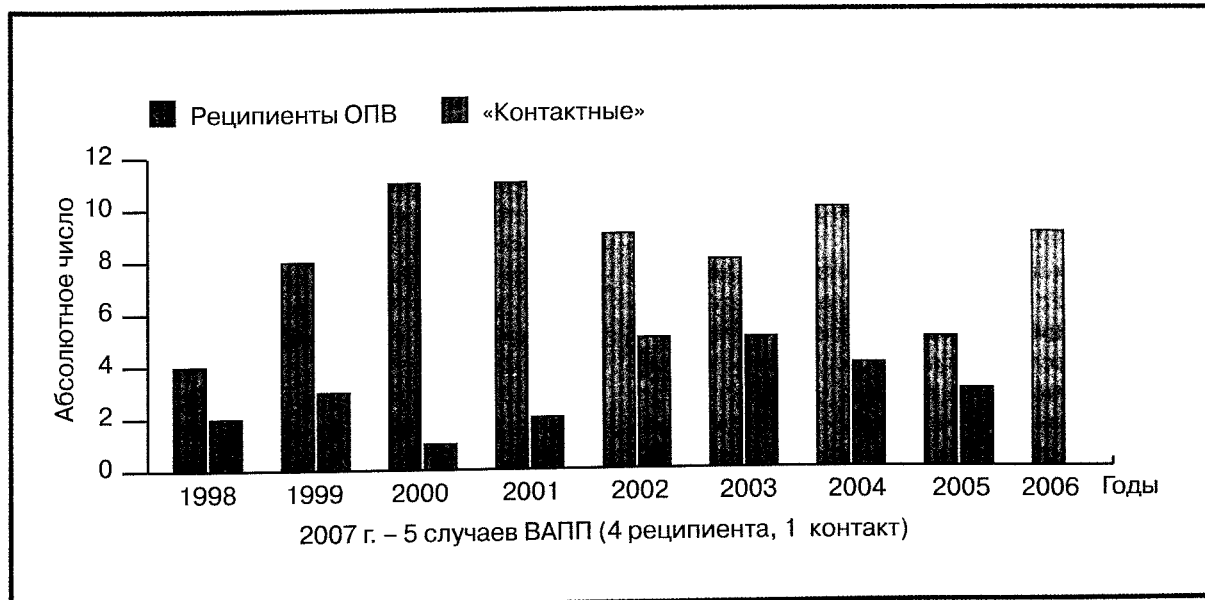
В мире создана сеть лабораторий по идентификации полиовируса, в странах-партнерах функционируют национальные и субнациональные центры по диагностике полиомиелита и по надзору за полиовирусом и острыми вялыми параличами. Например, на территории России имеется сеть из шести центров, осуществляющих контроль на всей территории страны.

С момента ликвидации полиомиелита на территории стран-партнеров значительную проблему представляют случаи вакциноассоциированного паралитического полиомиелита (ВАПП) у реципиентов оральной полиомиелитной (ОПВ) вакцины и контактов реципиентов. В 1998 – 2006 годах в Российской Федерации было зарегистрировано 100 случаев ВАПП, при этом 75 случаев ВАПП – у реципиентов ОПВ, а 25 – у «контактных» (рис. 1). Всего в 1996 – 2006 годах в Беларуси зарегистрировано 494 случая ОПВ, при этом ни одного случая полиомиелита, обусловленного диким полиовирусом, среди них выявлено не было; у 11 детей – клиническая картина заболевания соот-

ветствовала паралическому полиомиелиту. На основании клинико-эпидемиологических и лабораторных данных (выделение вакцинного вируса из проб стула адекватно обследованных больных) эти случаи были классифицированы как вакциноассоциированный паралитический полиомиелит. У 9 из 11 детей ВАПП развился после вакцинации ОПВ. Еще двое детей не были вакцинированы по возрасту как часто и длительно болеющие, однако инфицировались дериватами вакцинных вирусов контактно, от других недавно привитых детей, находясь в стационаре по поводу острого бронхита. Только у одного ребенка, заболевшего ВАПП после введения четвертой дозы вакцины, специфические антитела к полиовирусу полностью отсутствовали как в начале заболевания, так и в стадии реконвалесценции. При дальнейшем обследовании у него был диагностирован общий вариабельный иммунодефицит; остальные 10 из 11 больных ВАПП, несмотря на выявленные у большинства из них отклонения в иммунном статусе, сохранили способность к формированию специфического иммунитета и выработали антитела к вирусу полиомиелита, то есть могли бы быть привиты инактивированной вакциной.

Частота возникновения ВАПП в Российской Федерации в 1998 – 2005 годах составила один случай на 2,2 миллиона распределенных доз оральной полиовакцины. Эффективная тактика предотвращения развития ВАПП – иммунизация с использованием инактивированной полиовакцины. Во всех странах-партнерах происходит переход на использование ИПВ. В России количество детей, иммунизированных ИПВ (первая вакцинация), составило: в 2004 году – 17 749, в 2005 – 36 142, в 2006 году – 151 642. В 2007 – 2008 годах дол-

**Рисунок 1.**  
ВАПП в РФ, 1998 – 2006 гг.: 100 случаев ВАПП – 75 случаев ВАПП у реципиентов ОПВ и 25 «контактных» случаев ВАПП



жен произойти полный переход на ИПВ для проведения первичной иммунизации всей когорты новорожденных. В Республике Беларусь для первичной вакцинации против полиомиелита используется инактивированная полиовакцина. В Украине по крайней мере первые две прививки проводятся инактивированной полиовакциной.

На этапе, когда все страны-партнеры были сертифицированы как территории, свободные от полиомиелита, на повестку дня выдвигаются следующие проблемы надзора за полиовирусами и острыми вялыми параличами, которые могут быть обозначены как риски постсертификационного периода:

- снижение внимания к полиомиелиту, уменьшение финансирования;
- неадекватный надзор;
- падение уровня коллективного иммунитета;
- завоз дикого полиовируса с эндемичных территорий;
- «выход» дикого полиовируса из лаборатории.

За последние пять лет было зарегистрировано 80 случаев завоза дикого полиовируса: в 22% случаев это возбудитель индийского происхождения, в 78% – нигерийского.

В настоящее время выделяют следующие разновидности полиовирусов:

- VDPV (vaccine-derived) – вакцинородственные, значительно дивергировавшие от вакцинного предка вирусы полиомиелита – штаммы полиовируса, степень отличия которых от гомотипичного вакцинного штамма на участке генома VP1 находится в пределах 1 – 15% (идентификация не менее 10 нуклеотидных замен);
- cVDPV (circulating vaccine-derived) – циркулирующие дериваты вакцинных полиовирусов, выявляемые в регионах с неадекватным охватом прививками ОПВ;
- iVDPV (immuno-deficient excretors of vaccine-derived polio) – дериваты вакцинных полиовирусов, изолированные от пациентов с первичными иммунодефицитными состояниями;
- aVDPV (ambiguous VDPV) – дериваты вакцинных полиовирусов неясного происхождения, изолированные от здоровых лиц или из объектов окружающей среды, для которых недостаточно данных для отнесения в какую-либо категорию.

В странах-партнерах создана и эффективно функционирует система вирусологического мониторинга за циркуляцией вируса полиомиелита. Результаты исследований подтверждают необходимость поддержания на высоком уровне стратегии ВОЗ в отношении полиомиелита – максимальный охват детей иммунизацией против полиомиелита, эффективный лабораторный контроль за случаями полиомиелита и ОПВ, дополнительный надзор за вирусом полиомиелита. Переход на инактивированную полиовакцину позволяет ликвидировать

риски, связанные с развитием вакциноассоциированного паралитического полиомиелита у реципиентов ОПВ, и построить платформу для внедрения комбинированных педиатрических вакцин, содержащих ИПВ-компонент.

## Надзор за гепатитом А

Эксперты стран-партнеров отмечают, что проблема гепатита А (ГА) имеет для них чрезвычайную актуальность. О том, что это проблема мирового масштаба, свидетельствует проведение первой Всемирной конференции «Пришла ли пора глобального контроля за гепатитом А?», которая состоялась в Майами (Флорида, США) в конце 2007 года. Ключевые моменты конференции эксперты считают необходимым привести в контексте данного Заявления. В рамках конференции обсуждались следующие вопросы:

- вирус гепатита А – диагностика;
- эпидемиология;
- вакцина против гепатита А (безопасность и иммунологическая эффективность);
- опыт вакцинации в разных странах;
- экономическая значимость гепатита А и программ по его профилактике;
- современные взгляды на глобальную стратегию борьбы с гепатитом А.

Актуальность гепатита А определяется следующими факторами:

1. Периодичность подъемов и спадов заболеваемости, определяемая, в частности, ростом неиммунной прослойки.
2. Возникновение случаев ГА во всех возрастных группах.
3. Гепатит А – гепатит путешественников.
4. Рост числа случаев наслоения ГА на хронические гепатиты В и С, хронический алкоголизм, наркоманию, что существенно утяжеляет патологический процесс основного заболевания, приводя к необратимым изменениям в печени.

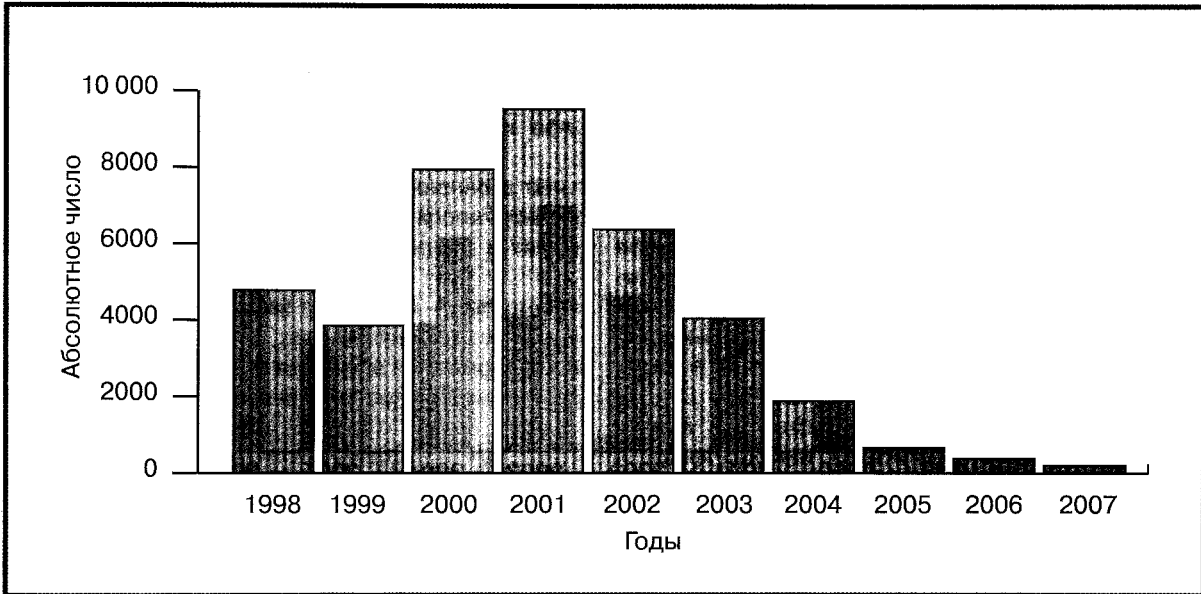
Страны-партнеры относятся к территориям средней эндемичности (15 – 150 на 100 тыс. населения). В Республике Беларусь, Республике Казахстан, Российской Федерации и Украине в последние годы эксперты отмечают снижение заболеваемости гепатитом А (рис. 2, 3). При этом, например, в России в 2000 – 2004 годах наиболее активным путем передачи ВГА был водный (62,6%), далее по значимости – контактно-бытовой (33%) и пищевой (4,4%).

В 2005 году в России зарегистрированы крупные пищевые и водные вспышки гепатита А:

- в Санкт-Петербурге – 18 апреля – 17 мая. Заболело 115 человек, в том числе – 109 сотрудников 24 магазинов торговой сети «Пятерочка», расположенных в шести разных районах города;

**Рисунок 2.**

**Абсолютное число случаев гепатита А в Республике Беларусь в 1998 – 2007 гг. по данным официальной регистрации**



- в Тверской области (г. Ржеве и трех соседних районах) – 27 мая – 30 июня. Заболел 621 человек после употребления безалкогольных напитков, произведенных на предприятии «Ржевпиво». Для их приготовления была использована вода из одной артезианской скважины, контаминированная сточными водами в результате аварии на близрасположенной станции перекачки сточных вод. Из воды артезианской скважины, поступившей в цех безалкогольных напитков, выделена ПЦР РНК ВГА;
- в трех районах Нижнего Новгорода, имеющих общее водоснабжение, – с 5 сентября. Всего заболело около 3000 человек, в том числе

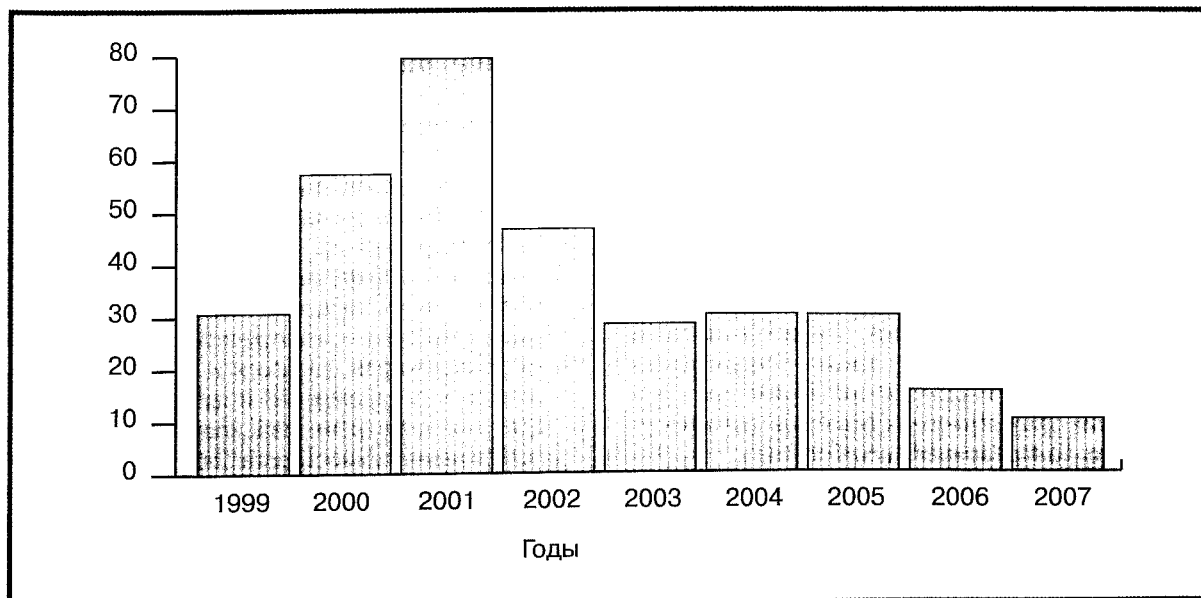
14,7% детей в возрасте до 14 лет. Возникновение вспышки связано с авариями на канализационных сетях 20 – 21 августа и попаданием сточных вод в водопроводную сеть во время проведения ее ремонта. Из воды выделены антиген ВГА в ИФА и РНК этого вируса в ПЦР.

Более скромные вспышки регистрировались на территории Республики Беларусь:

- в Минской области – в 2003 году, всего заболело 29 человек;
- в Брестской области – в 2007 году, всего заболело 22 человека.

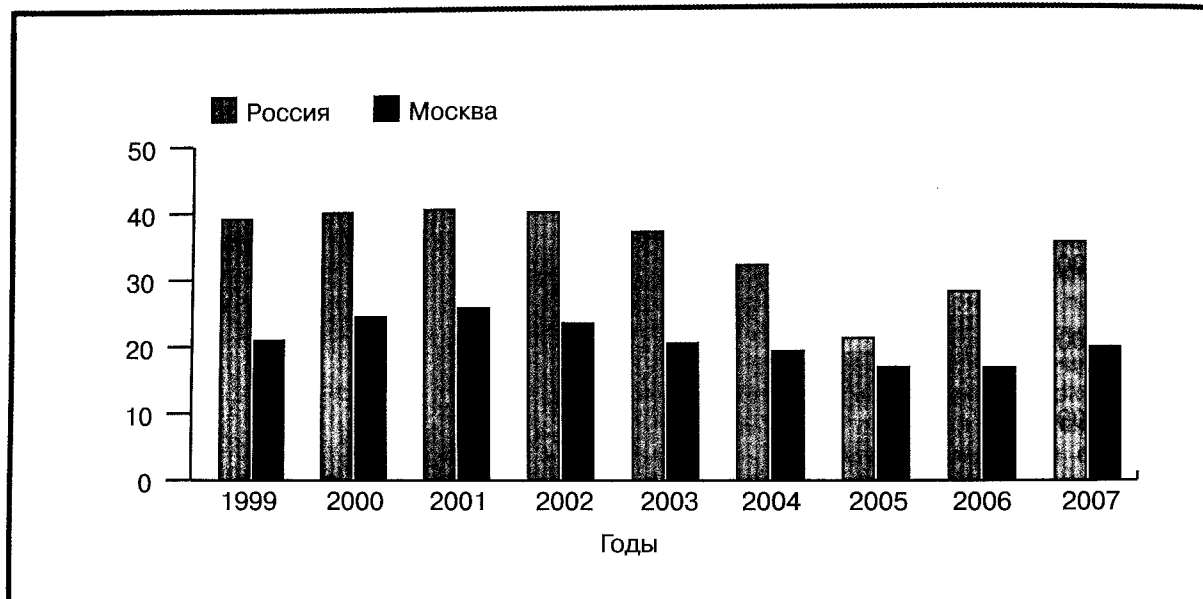
**Рисунок 3.**

**Заболееваемость гепатитом А в Российской Федерации в 1999 – 2007 гг. по данным официальной регистрации (на 100 тыс. населения)**



**Рисунок 4.**

**Удельный вес детей среди заболевших гепатитом А в 1999 – 2007 гг. в Российской Федерации и Москве (в %)**



Снижение интенсивности циркуляции вируса гепатита А в популяции приводит к тому, что растет число лиц, восприимчивых к возбудителю, заболеваемость смещается на более старшие возрастные группы. Среди заболевших гепатитом А в России в 1999 – 2007 годах доля детей не превышала 40,5% (рис. 4). Это связано и с тем, что у детей в значительной части случаев инфекция протекает в стертой, инapparантной форме, часто без желтухи. Такие случаи остаются вне поля зрения официальной статистики и иногда проходят под маской других заболеваний.

За последние годы изменилась клиническая картина заболевания. Риск возникновения тяжелых проявлений инфекции, в том числе желтухи, увеличивается с возрастом. Летальность от острого ГА составляет менее 1%, за исключением детей до пяти лет и лиц старше 49 лет. Варианты клинического течения острого гепатита А включают:

- холестатический гепатит – продолжительную желтуху и кожный зуд;
- рецидивирующее течение;
- фульминантное течение.

Гепатит А диагностируется в 10 – 20% случаев у пациентов, госпитализированных с фульминантным гепатитом, и является основной причиной трансплантации печени у больных с острыми вирусными гепатитами в США. Вирус гепатита А – один из ведущих этиологических факторов фульминантного гепатита в развивающихся странах.

Идентификация вируса гепатита А в 1973 году открыла возможности его культивирования и разработки профилактической вакцины для предотвращения этой инфекции.

Первая вакцина для профилактики гепатита А была лицензирована в Европе в 1993 – 1994 годах. В настоящее время на территории стран-партнеров зарегистрировано и разрешено к применению несколько инактивированных вакцин для профилактики этого заболевания, в том числе производящихся в самих странах. Вакциноиндуцированный иммунитет после первой инъекции формируется через две – четыре недели у 95 – 100% привитых. Все используемые вакцины высокоиммуногенны и взаимозаменяемы. Вакциноиндуцированные антитела в протективных концентрациях сохраняются не менее пяти лет у детей и не менее 12 лет – у взрослых. Антитела к ВГА в непротективных концентрациях определяются в течение длительного времени (до 25 – 30 лет у более чем 95% вакцинированных лиц). Кроме того, имеются данные о наличии иммунной памяти даже после утраты обнаруживаемых ранее антител к вирусу гепатита А.

### Стратегия первичной профилактики гепатита А

Иммунизация лиц из групп риска. Именно эта стратегия доминирует на территории стран-партнеров. Группы риска:

1. По инфицированию – туристы (путешественники), наркоманы, применяющие внутривенно психоактивные вещества, медицинские работники, пациенты психиатрических и инфекционных стационаров, педагоги и персонал детских дошкольных учреждений и школ, работники по обслуживанию канализационных сетей, военнослужащие министерств обороны и других силовых ведомств, мужчины, практикующие гомосексуальные отношения, заключенные и сотрудники пенитенциарных учреждений, реципиенты препаратов крови, лица, контакти-

рующие с нечеловекообразными приматами, сотрудники и лица, проживающие в центрах социальной защиты, мигранты из развивающихся стран, все, кто проживает на территориях с негарантированным водоснабжением или вынужден периодически находиться на таких территориях для выполнения служебных обязанностей вахтовым методом.

2. По развитию тяжелого или осложненного течения гепатита А – пациенты с хроническими гепатитами, в том числе и вирусной, а также невоспалительной этиологии.
3. В отношении вспышек гепатита А – работники, занятые в пищевой промышленности и общественном питании, в том числе на транспорте, а также персонал учреждений розничных продаж пищевых продуктов.

Наиболее ярко несовершенство данной стратегии, направленной на контроль гепатита А, продемонстрировали США. В конце 90-х годов прошлого века было проанализировано географическое распределение заболеваемости гепатитом А на территории этой страны. Были определены штаты, в которых заболеваемость превысила средний уровень (20 на 100 тыс. населения). В 2006 году вновь проведен анализ, который показал, что существенную долю заболеваемости гепатитом А дают те штаты, в которых исходно заболеваемость была ниже средней по стране. На основании этого опыта с 2007 года США перешли к иммунизации всех детей.

Вакцинация лиц в очагах гепатита А. Эффективность вакцинации на вспышках подтверждается всеми экспертами. Тем не менее очевидно, что эта стратегия также не способна контролировать гепатит А в целом.

Массовая иммунизация новорожденных и детей младшего возраста против гепатита А реализуется в США, Израиле, Аргентине, Панаме, отдельных регионах Испании, Италии, Австралии. Программы вакцинопрофилактики гепатита А в этих странах эволюционировали от иммунизации отдельных групп риска к массовой вакцинации – в силу того, что прививки только в группах риска не смогли обеспечить контроля за инфекцией. Показателен опыт Каталонии (рис. 5). За семь лет благодаря осуществлению вакцинации распространенность гепатита А в популяции снизилась на 46%. После проведения массовой вакцинации произошло снижение распространенности гепатита А среди детей и подростков 10 – 19 лет на 73% и среди лиц 20 – 29 лет – на 49%. Эффективность семилетней программы вакцинации составила 99%, а профилактики гепатита А среди подростков 12 – 19 лет – 90%.

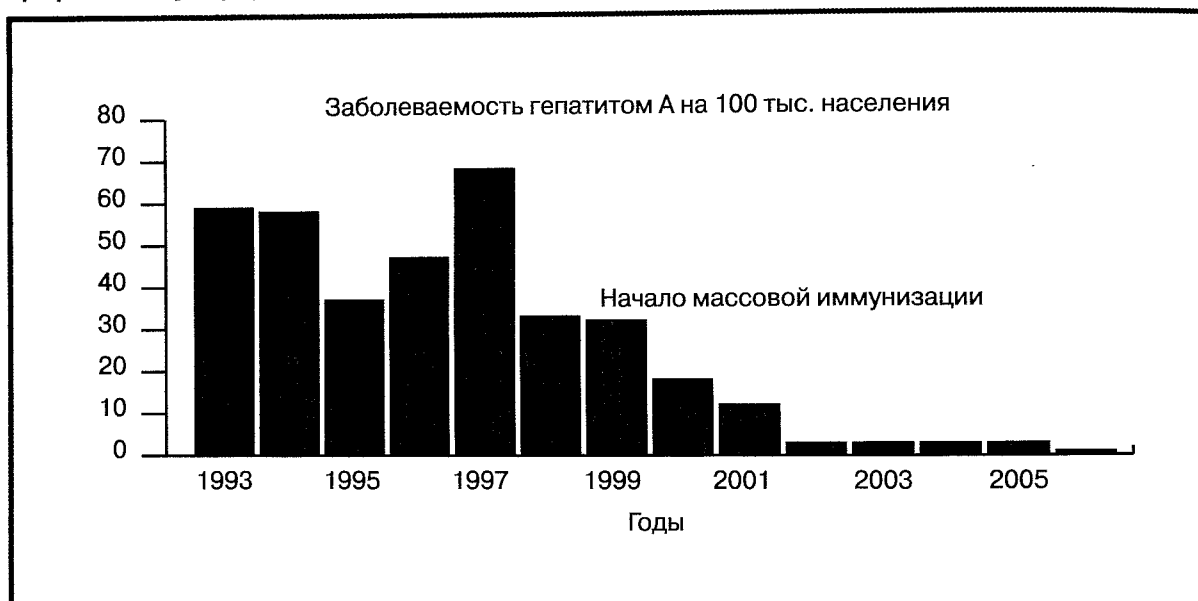
В Израиле массовая программа иммунизации против гепатита А стартовала в июле 1999 года. Все дети в этой стране прививаются против гепатита А по схеме: первая прививка – в 18 месяцев, вторая – в 24-месячном возрасте. Вакцинация обеспечивается за счет государства как часть Национальной программы иммунизации населения. Охват первой прививкой составляет 90%, второй – более 80%. В 2006 году заболеваемость гепатитом А снизилась на 97,8% по сравнению с 1993 – 1998 годами. Отмечено сокращение заболеваемости гепатитом А не только в тех возрастных группах, которые получили прививки, но и в других (рис. 6).

Стратегию массовой вакцинации в России разрабатывал академик М.С. Балаян. В 2000 году он сформулировал трехэтапную программу иммунизации против гепатита А:

**Рисунок 5.**  
Программа иммунопрофилактики гепатита А в Каталонии, Испания



**Рисунок 6.**  
Программа иммунопрофилактики гепатита А в Израиле



- 1-й этап: выборочно, организованные детские коллективы – дошкольные и школьные;
- 2-й этап: все организованные детские коллективы (дошкольные и школьные); неорганизованные дошкольники; призывники; работники предприятий общественного питания;
- 3-й этап: все дети до 15 лет; серонегативные по анти-ВГА взрослые.

Среди стран-партнеров Республика Беларусь наиболее близко подошла к реализации стратегии массовой профилактики (в отдельных регионах). Например, в Минске этапы программы вакцинопрофилактики гепатита А реализовывались следующим образом:

- 2003 год – вакцинация поступающих в школу (в 6 либо 7 лет);
- 2004 год – плюс вакцинация по эпидемическим показаниям;
- 2005 год – плюс вакцинация детей 6 – 14 лет при поступлении в общежитие;
- 2006 год – плюс вакцинация работников молокозаводов и пищевых предприятий;
- 2008 год плюс вакцинация детей с 18-месячного возраста (одновременно с введением АКДС/АаКДС).

В Российской Федерации существенного прогресса в контроле над гепатитом А добилась Свердловская область. В 2001 – 2002 годах в двух городах региона с наиболее высоким уровнем заболеваемости ГА было начато проведение плановой иммунизации детей 6 лет против этой инфекции. В последующие годы ни один из привитых детей не заболел гепатитом А. В дальнейшем опыт вакцинации детей 6 – 7 лет был распространен на многие муниципальные образования области (рис. 7).

Массовая вакцинация против гепатита А – единственная стратегия, позволяющая контролировать инфекцию. Поскольку страны-партнеры относятся к регионам средней (промежуточной) эндемичности по гепатиту А, то рекомендация ВОЗ относится к Украине, Казахстану, России и Беларуси в полной мере: «В странах с промежуточным уровнем эндемичности, в которых относительно большая часть взрослого населения восприимчива к ВГА, крупномасштабную вакцинацию против гепатита А в детстве следует рассматривать как часть программы по улучшению здоровья и профилактике гепатита А».

### Надзор за ротавирусной инфекцией (РВИ)

Ротавирусы являются ведущей причиной инфекционной диареи у новорожденных и детей дошкольного возраста, сопровождающейся угрожающей жизни дегидратацией. Практически каждый ребенок к двум-трем годам сталкивается с ротавирусом и переносит инфекцию с разной степенью тяжести. Несмотря на высокие гигиенические стандарты в странах-партнерах, ротавирусы остаются главной причиной диареи у детей. В глобальном масштабе каждый день от ротавирусной инфекции погибает 1200 детей (по данным ВОЗ 2007 г.). Высокая смертность от ротавирусной инфекции регистрируется в основном в развивающихся странах. Главная причина – недоступность или несвоевременность регидратационной терапии.

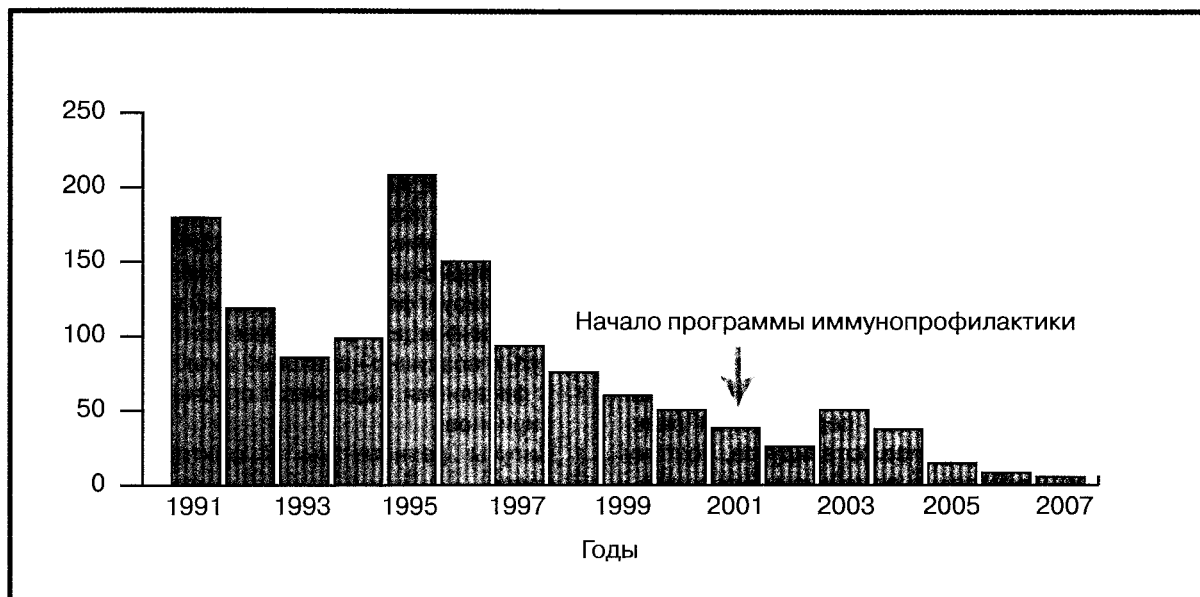
Основные эпидемические закономерности ротавирусной инфекции:

- Почти все дети инфицируются в раннем возрасте.
- Первичное инфицирование, обычно после трехмесячного возраста, протекает как тяжелое диарейное заболевание.



Рисунок 7.

Заболееваемость гепатитом А в Свердловской области в 1991 – 2007 гг. (на 100 тыс. населения)



- Повторное инфицирование протекает в бессимптомной или легкой форме.
- Распространенность ротавирусной инфекции среди детей в развитых и развивающихся странах различается незначительно.
- Неспецифические противоэпидемические мероприятия на популяционном уровне неэффективны (Bresee и др., 1999 г.).
- Антропонозная инфекция с возможностью появления реассортантов между штаммами, вызывающими инфекционный процесс у людей и животных.

Возбудитель инфекции – ротавирус человека из рода *Rotavirus* семейства *Reoviridae*.

Геном ротавирусов представлен двухцепочечной РНК, объединенной в 11 сегментов. Наличие сегментов создает условия для возникновения реассортантных штаммов. Каждый сегмент РНК кодирует один белок, за исключением 11-го сегмента, который кодирует два белка – NSP5 и NSP6.

Основные структурные и неструктурные белки ротавирусов, представляющие интерес с точки зрения создания вакцины, представлены в таблице 2.

Наружная оболочка вириона построена из структурных белков VP4 и VP7. Каждый из данных вирусных белков несет типоспецифические антигенные детерминанты, которые индуцируют образование нейтрализующих антител *in vivo*. Наиболее часто выявляемый вирусный структурный белок – VP6, представленный во внутреннем капсиде. Структурные белки VP1, VP2, VP3 образуют сердцевину вириона и синтезируются с неструктурными белками NSP1, NSP2, NSP3, NSP5 в процессе репликации вируса.

При этом группа и подгруппа вируса определяется VP6 – главным структурным белком внутреннего капсида. Описано семь основных групп ротавирусов: А – G, при этом для человека патогенны вирусы групп А, В, С, подавляющее большинство случаев инфекционного заболевания обусловлено вирусами группы А. Структурный белок VP6, коди-

Таблица 2. Основные структурные и неструктурные белки ротавирусов

Белок	Кодируется сегментом РНК	Молекулярная масса (приблизительно, кДа)	Локализация в структуре вириона	Биологическая функция
VP4*	4	88 000	Наружный капсид	Типоспецифический антиген, гемагглютинин
VP6	6	44 000	Внутренний капсид	Главный антиген, определяющий подгруппу
VP7	7, 8 или 9	38 000	Наружный капсид	Типоспецифический антиген
NSP4	10	28 000	Неструктурный протеин	Энтеротоксин

\* Воздействие трипсина приводит к образованию VP5 и VP8 с молекулярной массой 60 000 и 27 000 соответственно.

руемый сегментом 6, – важная мишень при разработке диагностических тест-систем. На основании варианта VP6 также выделяют подгруппу ротавирусов – I и II. Вирусы групп В и С генетически и антигенно различаются. Например, ротавирусы группы В послужили этиологическим фактором в развитии серьезных вспышек инфекции среди взрослых в КНР. Ротавирусы группы С первично инфицируют свиней, но также патогенны для детей, что отмечено в разных районах мира.

Поверхностный белок VP7 гликозилирован, он определяет G-серотип вируса: в настоящее время идентифицировано 14 G-серотипов ротавирусов. Поверхностный белок VP4 расщепляется протеазой трипсином, поэтому он определяет Р-тип вируса. Регистрируется экстенсивная перекрестная реактивность различных Р-типов ротавирусов, поэтому выделить все серотипы с помощью моноклональных антител или антисывороток довольно затруднительно. Тем не менее основные Р-типы, патогенные для человека, описаны. Восемь Р-серотипов вируса (Р1 – 8) были подробно охарактеризованы на основании различий в антигенных свойствах VP4. С учетом выявленных в свойствах VP4 и VP7 феноменов была разработана бинаминальная номенклатура ротавирусов. Полное обозначение типа вируса включает Р-серотип, затем в квадратных скобках указывается генотип вируса, обозначаемый цифрами, а затем указывается G-серотип (рис. 8).

Теоретически может образоваться 80 различных штаммов ротавирусов вследствие различных комбинаций G- и Р-серотипов.

На практике же основные патогенные штаммы, вызывающие заболевание у человека и доминирующие в глобальном масштабе, – это G1P[8], G4P[8], G2P[4], G3P[8].

Между тем эксперты стран-партнеров отмечают, что возможны временные, возрастные и региональные особенности в распределении циркулирующих штаммов.

Эксперты стран-партнеров отмечают важность серии исследований, проведенных в ФГУН «ЦНИИЭ» Роспотребнадзора и посвященных изучению циркуляции основных Р (G)-типов на территории РФ. На основании данных исследований можно сделать вывод, что в целом доминируют штаммы G1P[8], G4P[8].

Характеристика ротавирусной инфекции:

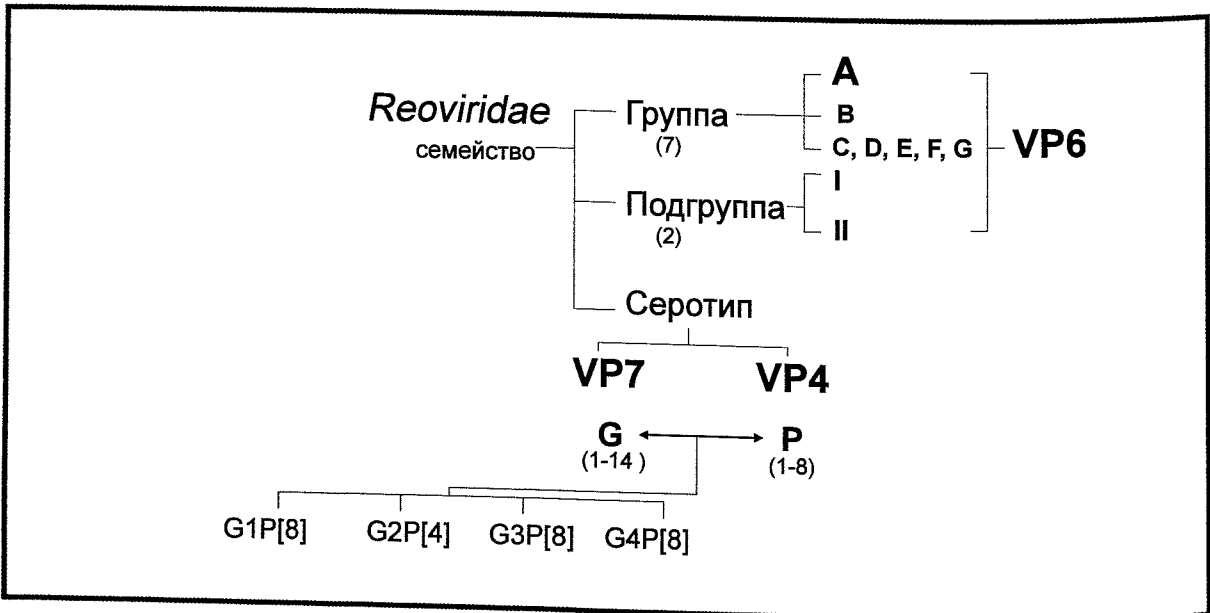
- Доминирует фекально-оральный механизм передачи инфекции. Возможны контактно-бытовой путь и воздушно-капельный пути передачи.
- С фекалиями выделяется огромное количество вирионов.
- Вирусы резистентны к факторам внешней среды.
- Вирусы контаминируют объекты окружающей среды, оставаясь инфекционными в течение нескольких дней.
- Выделение вируса начинается до развития симптомов и продолжается на этапе ранней реконвалесценции.
- Уровень санитарного благополучия практически не влияет на распространение и передачу вируса.

При исследовании изолятов от госпитализированных пациентов с ротавирусным гастроэнтеритом в 3 – 5% случаев выявлялась коинфекция более чем одним типом РВ.

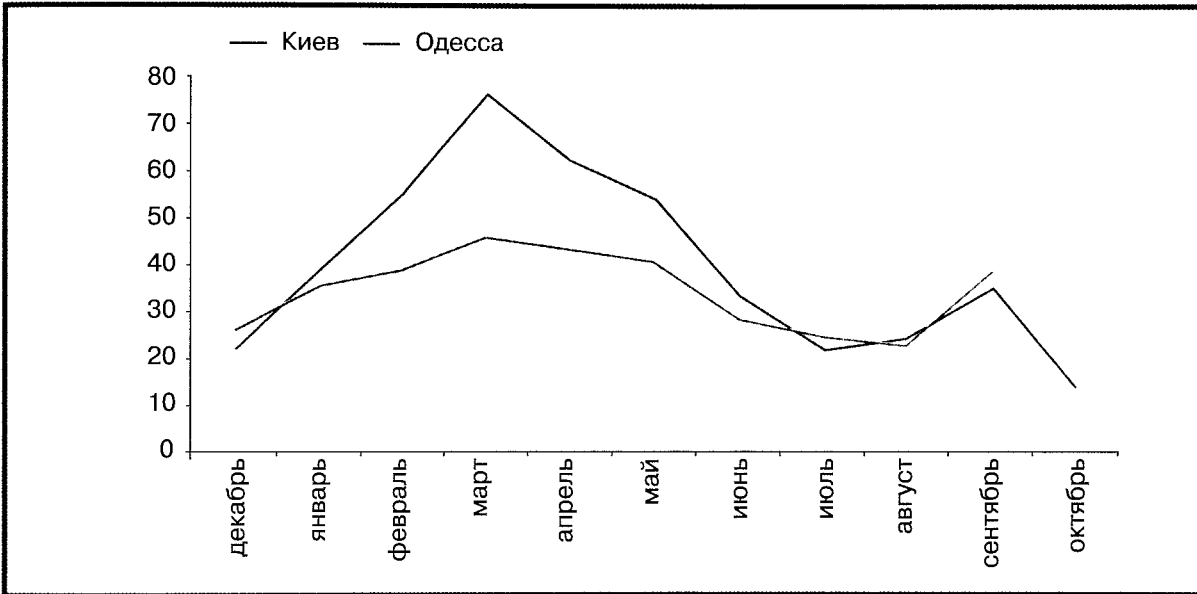
Для заболеваемости РВ-инфекцией в странах-партнерах характерна сезонность с зимне-весенним пиком.

Клинические симптомы ротавирусной инфекции: диарея, рвота, лихорадка, боли в животе.

Рисунок 8. Бинаминальная номенклатура ротавирусов



**Рисунок 9.**  
Сравнение сезонности выделения ротавируса в Киеве и Одессе



дегидратация. Обычно эта инфекция протекает благоприятно у исходно здоровых детей, получающих полноценное питание. Инкубационный период составляет 0,5 – 4 дня, продолжительность заболевания – 4 – 8 дней. Первый эпизод ротавирусной инфекции, как правило, – наиболее тяжелый; последующие – часто менее выражены клинически. Осложнения ротавирусной инфекции: дегидратация (экзикоз), токсикоз, электролитный дисбаланс, бактериальные суперинфекции, возможен летальный исход при оказании несвоевременной или неадекватной медицинской помощи.

Диагностика ротавирусной инфекции основана на:

- выявлении антигена вируса в фекалиях методом ИФА (чувствительность и специфичность тест-систем для выявления антигена ротавируса методом ИФА, зарегистрированных в РФ, может быть существенно улучшена – мнение экспертов);
- обнаружении антигена вируса в фекалиях методом латекс-агглютинации;
- использовании тест-систем на основе метода ПЦР;
- электронной микроскопии, которая позволяет выявить характерные структуры (вирионы) при исследовании образцов фекалий.

Для типирования ротавирусов могут быть использованы следующие методические подходы:

- ПЦР с типоспецифическими праймерами (Рекомендации Европейской экспертной группы PROTECT);
- прямое секвенирование 4-го и 7-го сегментов РНК РВ;
- ПЦР с типоспецифическими флуоресцентно мечеными зондами;
- применение биочипов.

Цели вакцинопрофилактики ротавирусной инфекции:

- обеспечение защиты, соответствующей таковой после перенесенной инфекции;
- предупреждение тяжелой и среднетяжелой форм РВИ;
- предотвращение госпитализации по поводу РВИ;
- сокращение заболеваемости и связанных с ней социально-экономических потерь.

В настоящее время на территории стран-партнеров либо зарегистрированы, либо проходят регистрацию две вакцины для профилактики ротавирусной инфекции:

- аттенуированная пероральная вакцина на основе человеческого штамма ротавируса G1[P8] (RIX4414) с перекрестной защитой в отношении серотипов вирусов G2, G3, G4, G9 с двухдозовой схемой введения при интервале более четырех недель между прививками, начиная с 6-й недели до 24-й недели жизни;
- реассортантная пероральная вакцина на основе человеческого и бычьего штаммов РВ (WC3) с активностью в отношении штаммов ротавируса G1, G2, G3, G4 с трехдозовой схемой введения (первая доза с 6 – 12 недель жизни, все три дозы – к 26 неделям жизни).

Крайне важным свойством ротавирусных вакцин эксперты считают их эффективность и быстроту формирования защиты после первой вакцинации (табл. 3, 4).

В рамках клинических исследований было показано, что профиль безопасности и реактогенности обеих вакцин, а также одновременная с вакцинами профилактического календаря

**Таблица 3.**  
Эффективность ротавирусных вакцин у здоровых детей

Конечная точка	Вакцина на основе человеческого штамма		Вакцина на основе реассортантного человеческого и бычьего штаммов	
	эффективность, %	95% ДИ	эффективность, %	95% ДИ
Все РВ-гастроэнтериты	87	80 – 92	74	67 – 79
Также РВ-гастроэнтериты или госпитализации	96	90 – 99	98	90 – 100
Все РВ-гастроэнтериты, серотип: G1	96	88 – 99	75	67 – 81
G2	81	32 – 96	63	3 – 88
G3	90	10 – 100	82	< 0 – 100
G4	88	58 – 98	48	< 0 – 92
G9	76	51 – 89	65	< 0 – 99

**Таблица 4.**  
Эффективность ротавирусных вакцин после введения 1-й дозы

Конечная точка	Вакцина на основе человеческого штамма		Вакцина на основе реассортантного человеческого и бычьего штаммов	
	эффективность, %	95% ДИ	эффективность, %	95% ДИ
Все РВ-гастроэнтериты	90	9 – 100	38	< 0 – 70
Также РВ-гастроэнтериты или госпитализации	100	< 0 – 100	29	< 0 – 73

иммунизация позволяют рекомендовать их для массовой иммунизации. В частности, нет временной и причинно-следственной связи между прививкой ротавирусной вакциной и повышением риска развития инвагинации кишечника. На основе анализа клинических данных были сформулированы следующие рекомендации по интеграции вакцинации против РВ-гастроэнтерита в Европе:

- РВ-вакцинация должна быть предложена всем детям;
- обе РВ-вакцины могут вводиться отдельно или вместе с другими вакцинами и интегрироваться в программы иммунизации стран Европы;
- в странах Европы, где еще применяют ОПВ, ее введение вместе с РВ-вакцинами нежелательно;
- первая доза РВ-вакцины должна вводиться в возрасте 6 – 12 недель, а курс иммунизации должен заканчиваться к возрасту 6 месяцев;
- дети, входящие в группы риска (недоношенные, ВИЧ-положительные), должны прививаться в календарные сроки (как здоровые дети) по решению наблюдающего ребенка врача;
- детям с выраженным иммунодефицитом РВ-вакцинация не показана;
- необходима система наблюдения за нежелательными явлениями в поствакцинальном периоде.

### Фармакоэкономические аспекты профилактики гепатита А и ротавирусной инфекции

К настоящему времени накоплены и опубликованы обширные данные, освещающие фармакоэкономические аспекты профилактики гепатита А и ротавирусной инфекции. В частности, динамическая описательная модель, экономически обосновывающая вакцинацию против гепатита А на примере Канады. Специальный раздел рекомендаций экспертной группы PROTECT содержит детальную информацию об экономической эффективности вакцин для профилактики ротавирусной инфекции. Наряду с этим эксперты стран-партнеров подчеркивают, что методика, разработанная и внедренная в практику ФГУН «ЦНИИЭ» Роспотребнадзора, представляет собой надежный инструмент оценки ущерба от одного случая инфекционного заболевания (в частности, гепатита А и ротавирусной инфекции) и экономического вреда, наносимого инфекцией государству в целом. Методика расчета, оперирующая стандартными показателями, обладает следующими преимуществами:

- стандартные значения ущерба кумулируют особенности эпидемиологии и клиники инфекционных болезней (долевое участие контингентов в формировании заболеваемости, длительность течения);
- простота методики сводит до минимума возможности методических и расчетных ошибок;

- быстрое получение различных показателей при сравнительно небольших затратах труда;
- стандартизация итоговых величин ущерба позволяет сравнивать потери по территориям, в динамике, в различных эпидемиологических ситуациях.

При определении величины ущерба от случая инфекционного заболевания учитываются:

- возраст заболевших;
- социальный статус заболевших и лиц, за ними ухаживающих (работающие, неработающие);
- вид медицинского обслуживания (амбулаторное, стационарное, диспансерное наблюдение);
- госпитализация;
- санитарная транспортировка;
- противоэпидемические мероприятия в очаге (эпидемиологическое и санитарно-гигиеническое обследование; дезинфекция);
- лабораторное обследование;
- медицинское наблюдение;
- специфическая профилактика.

При определении экономического ущерба от одного случая гепатита А, ротавирусного гастро-

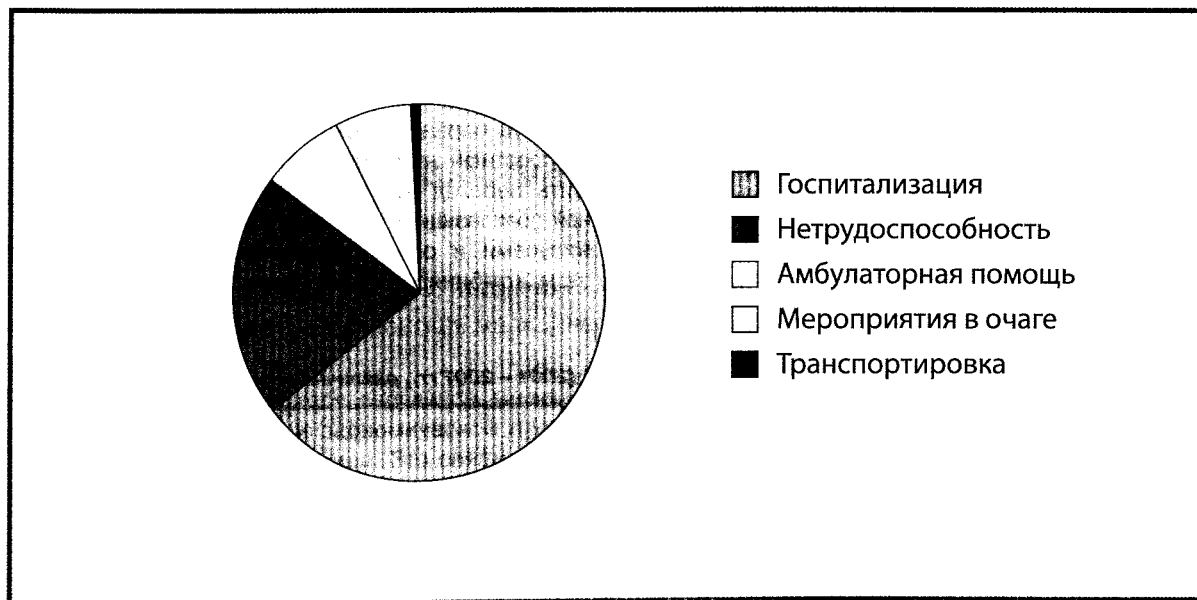
энтерита и острой кишечной инфекции неустановленной этиологии учитывались значения ущерба по РФ за 2000 – 2006 годы среди всех заболевших (взрослых и детей). Установлено полное соответствие тяжести течения заболеваний и величин ущерба; в ряду аналогичных показателей по другим нозоформам они занимают срединное положение; случай заболевания ребенка наносит больший ущерб, чем случай инфекции у взрослого; в течение указанного периода значения ущерба непрерывно нарастают (рис. 10, табл. 5).

Расчеты показали, что экономический ущерб от одного случая ротавирусного гастроэнтерита у ребенка в России в 2006 году составил 10 800 рублей, от одного случая гепатита А – 50 000 рублей.

При анализе данных ущерба от 19-ти инфекционных заболеваний или групп заболеваний в России в 2006 году гепатит А и кишечные инфекции вошли в пятерку самых затратных заболеваний (рис. 11).

Суммарный ущерб в 2006 году от гепатита А в России составил более 3,5 миллиарда рублей. Следует принять во внимание, что существенную

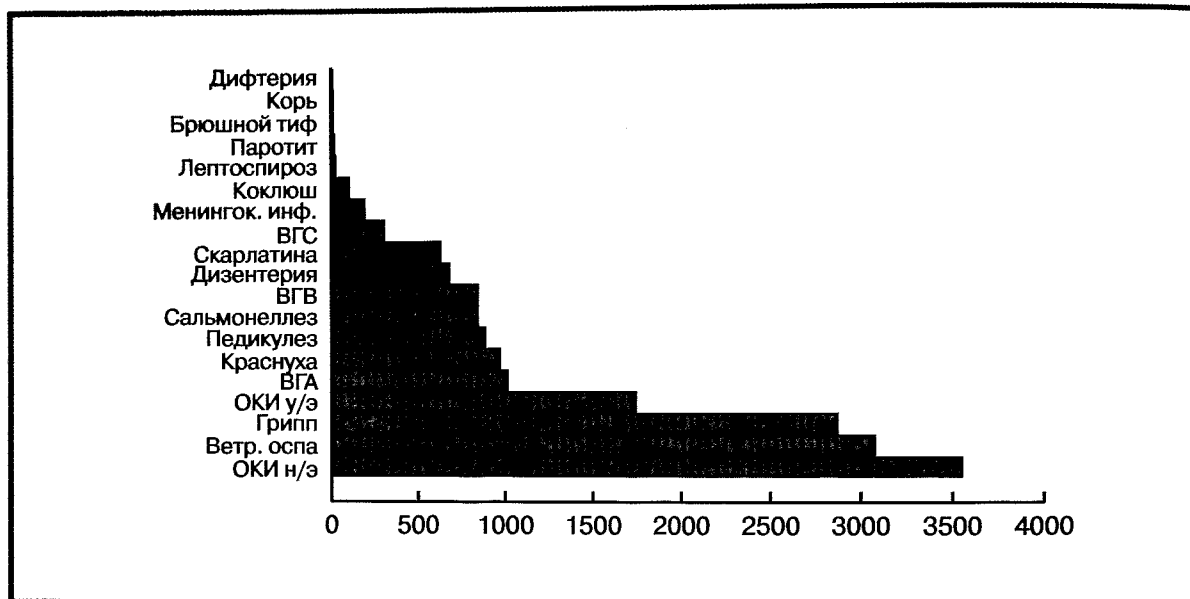
**Рисунок 10.**  
Структура ущерба на один случай гепатита А (РФ, 2006 г.)



**Таблица 5.**  
Экономический ущерб, наносимый кишечными инфекциями (РФ, 2006 г., один случай, тыс. руб.)

Год	ОКИ неустановленной этиологии		Ротавирусный гастроэнтерит		Гепатит А	
	все	дети	все	дети	все	дети
2000	2,7	2,4	2,8	3,2	14,2	15,0
2002	3,8	4,0	4,8	5,5	22,0	21,4
2004	6,9	7,3	8,3	8,9	32,5	31,5
2006	8,1	8,2	10,0	10,8	45,2	50,0
Среднее	5,3	5,5	6,5	7,2	29,0	31,3

**Рисунок 11.**  
**Экономическая значимость кишечных инфекций (РФ, 2006 г., млн руб.)**



долю в структуре острых кишечных инфекций с неустановленным этиологическим фактором занимают ротавирусы (рис. 12).

Данная методика может быть применена и к региональному анализу экономической эффективности субнациональных программ (табл. 6).

Таким образом, программы вакцинопрофилактики ротавирусной инфекции и гепатита А являются экономически выгодными для систем здравоохранения стран-партнеров.

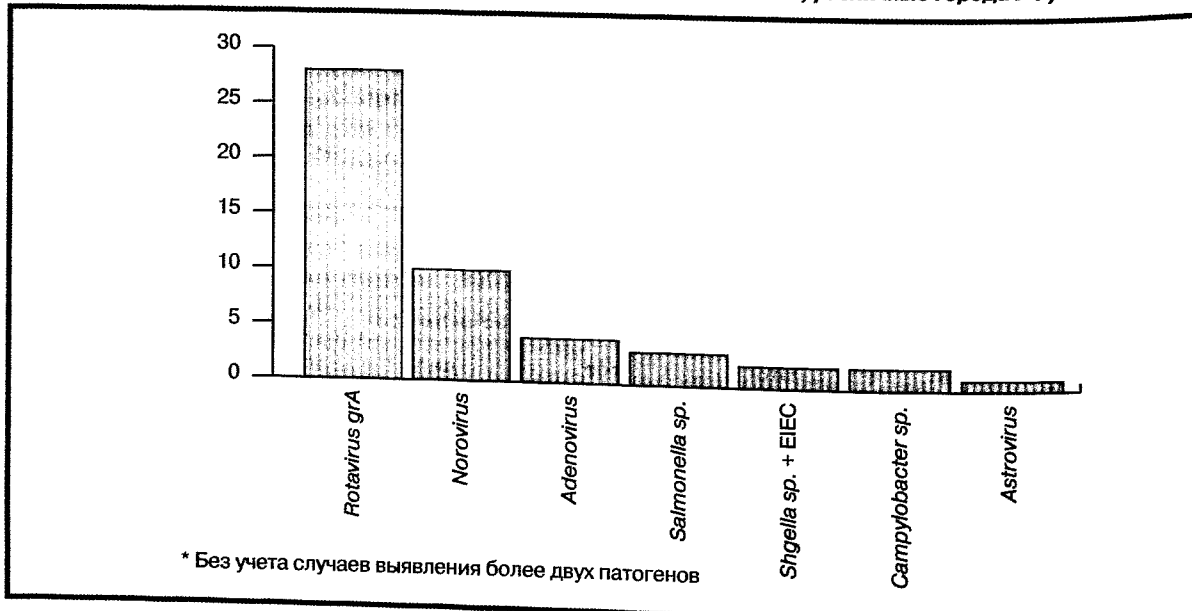
### Заключение

Профилактика полиомиелита, гепатита А и ротавирусной инфекции – трех вирусных инфек-

ций с преимущественно энтеральной передачей – важная государственная задача систем здравоохранения стран-партнеров. Эти заболевания объединяет кроме общего пути передачи также тот факт, что для их предотвращения разработаны и разрешены к практическому применению эффективные вакцины.

Очевидно, что стратегия профилактики полиомиелита оправдала себя. В настоящее время – в постсертификационную эру – необходимо завершить переход на использование инактивированной полиовакцины и осуществлять надзор за полиовирусами и острыми вялыми параличами. При этом комбинированные педиатрические вакцины

**Рисунок 12.**  
**Сопоставление доли различных возбудителей ОКИ у детей\* (2001 – 2007 гг., различные города РФ)**



**Таблица 6.**  
**Экономический ущерб, предотвращенный в результате реализации программы «Вакцинопрофилактика гепатита А» в 2006 г. в Свердловской области**

Инфекция	Ежегодное количество случаев в допрививочный период	Количество случаев в 2006 г.	Предотвращенный ущерб, тыс. руб.	Стоимость программы, тыс. руб.
Гепатит А	7098	380	251 253,2	60 000

с полиокомпонентом должны быть шире внедрены в практику здравоохранения.

В области первичной профилактики гепатита А следует одобрить стратегию массовой вакцинации, признав, что ни вакцинация групп риска, ни иммунизация контактных в очагах заболевания и на вспышках не позволит добиться эффективного контроля за инфекцией в условиях увеличения восприимчивых к ВГА лиц и смещения заболеваемости на более старшие возрастные группы, в которых возрастает риск осложненного и тяжелого течения инфекции.

Имеющиеся данные со всей очевидностью подтверждают факт, что проблема ротавирусной инфекции не может быть решена только санитарно-гигиеническими мероприятиями. На основании данных изучения изолятов, полученных от пациентов с РВ-инфекцией в странах-партнерах, можно утверждать, что имеющиеся вакцины против ротавирусов в настоящий момент будут весьма эффективны в предотвращении клинически манифестных

случаев ротавирусной инфекции. Данный факт подкреплен результатами клинических исследований и не опровергается практикой применения этих вакцин в системах здравоохранения зарубежных стран. Именно поэтому необходимо в кратчайшие сроки завершить регистрацию вакцин для профилактики ротавирусной инфекции в тех странах-партнерах, где эти препараты еще не лицензированы. Следует направить усилия на внедрение ротавирусных вакцин в практику здравоохранения стран-партнеров. Для обеспечения эффективности программы вакцинации насушна также организация мониторинга циркулирующих на территориях стран-партнеров изолятов ротавирусов, особенно в условиях внедрения ротавирусных вакцин.

Представленные экономические расчеты позволяют утверждать, что иммунопрофилактика гепатита А и ротавирусного гастроэнтерита выгодна каждой семье и обществу в целом.

*(Список литературы может быть получен в редакции.)*

## Современная стратегия профилактики гепатита А

Т.А. Семененко

ГУ «НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» РАМН, Москва

ГОУ ВПО «Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова» Росздрава

Гепатит А (ГА) является серьезной медицинской, социальной и экономической проблемой для всех стран мира. Это связано с активизацией эпидемического процесса, ростом числа крупных вспышек во многих странах, неблагоприятными изменениями в иммуноструктуре населения; с частым наложением ГА на хронические формы гепатитов В и С, хроническую алкогольную интоксикацию и/или наркозависимость, ведущим к тяжелому течению и неблагоприятному прогнозу исхода заболевания; со значительным экономическим ущербом и др.

Гепатит А распространен повсеместно, но неравномерно: показатели заболеваемости варьируют от 5 – 10 на 100 тыс. населения в индустриально развитых странах Европы и в США до 300 и более на 100 тыс. населения в эндемичных регионах. По данным официальной статистики, ежегодно в мире вирус гепатита А (ВГА) поражает 1,5 млн человек, но, по мнению экспертов ВОЗ, истинная заболе-

ваемость этой инфекцией может быть в десятки раз выше (Van Damme P., 2007).

Актуальность проблемы ВГА стала основанием для проведения международной конференции «Пришла ли пора глобального контроля за гепатитом А?» в Майами (США) 30 ноября – 1 декабря 2007 года. Инициаторами обсуждения вопросов современной стратегии профилактики гепатита А выступили: Центр по контролю за заболеваемостью (CDC, США), Центр по оценке качества вакцинации (CEV), Центр профилактики вирусных гепатитов Антверпенского университета, Панамериканская (ПАНО) и Всемирная организация здравоохранения (WHO).

В рамках конференции были рассмотрены вопросы, касающиеся этиологии, эпидемиологии, клинических особенностей течения инфекции, вакцинопрофилактики в разных странах, экономической значимости и современных взглядов на глобальную стратегию борьбы с гепатитом А.