

## ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ И ПРОФИЛАКТИКА ГЕМОФИЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ ТИПА В В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Е.Я. Фролова<sup>1,2</sup>, В.Н. Филатов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург;

<sup>2</sup> Благотворительный фонд Вишневской – Ростроповича «Во имя здоровья и будущего детей», Санкт-Петербург

### Epidemiological Monitoring and Prevention of *Haemophilus influenzae* type b in the RF

E.Ya. Frolova<sup>1,2</sup>, V.N. Filatov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>The North-West State Medical University named by I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg

<sup>2</sup>The Charitable Vishnevskaya – Rostropovich Foundation «For the Health and Future of Children», Saint-Petersburg

**Резюме.** В трех центрах исследования показатели заболеваемости менингитом, вызванным *Haemophilus influenzae* типа b, превышали 10 случаев на 100 000 детского населения в возрасте до 5 лет и обосновывали проведение массовой вакцинации. Обе вакцины, разрешенные к применению в Российской Федерации, эффективны и безопасны. Чтобы при проведении вакцинации добиться успеха, необходимо не только поставить вакцины, но и подойти к решению вопроса комплексно, включая укрепление холодовой цепи и лабораторного потенциала с проведением дополнительной подготовки персонала, компьютеризацию учреждений первичной медико-санитарной помощи и иные осуществимые виды модернизации здравоохранения. Иммунизация против гемофильной инфекции типа b предотвращает возникновение у детей гнойных бактериальных менингитов соответствующей этиологии и уменьшает заболеваемость респираторными инфекциями.

**Ключевые слова:** *Haemophilus influenzae* типа b (гемофильная инфекция типа b), эпидемиология, мониторинг, иммунизация, вакцины, модернизация.

### Введение

Всемирная Организация здравоохранения (ВОЗ) рекомендует введение в национальные календари прививок против нескольких новых инфекционных заболеваний, обосновывая свое решение как соображениями укрепления общественного здоровья, так и экономическими расчетами использования одобренных к применению вакцин, прошедших все стадии клинических исследований.

Одним из кандидатов на включение в Национальный календарь прививок Российской Федерации (РФ) являлась гемофильная инфекция типа b (*Haemophilus influenzae* типа b (Hib)). Несмотря на то, что заболевания, вызываемые Hib, регистриру-

**Abstract.** At three study sites, incidence rates of meningitis caused by *Haemophilus influenzae* type b exceeded the threshold of 10 cases per 100,000 children under 5 and mandated vaccination. Both vaccines the use of which is permitted in the Russian Federation are efficacious and safe. In order to make immunization a success, it's imperative to take the comprehensive approach comprising not only vaccine procurement but also cold chain reinforcement, laboratory capacity building including staff training, computerization of primary care facilities as well as other feasible types of healthcare modernization. Immunization against *Haemophilus influenzae* type b not only prevents in children purulent bacterial meningitis of aforementioned etiology but also reduces rates of respiratory infections.

**Key words:** *Haemophilus influenzae* type b, epidemiology, monitoring, immunization, vaccine, modernization.

ются во всем мире, бремя этих болезней наиболее велико в бедных странах, пока еще не включивших прививку от гемофильной инфекции в свои национальные календари. Россия, которая, согласно классификации Всемирного банка, относится к категории стран с высоким средним уровнем дохода, изыскала возможность введения новой прививки в календарь с учетом имеющихся данных об эпидемиологии возбудителя, эффективности, безопасности и рентабельности использования разрешенных к применению вакцин, а также перспектив создания собственного иммунобиологического препарата для профилактики Hib [1].

По оценкам экспертов, инфицирование Hib ежегодно является причиной тяжелых заболева-

ний по меньшей мере трех миллионов человек в год и приблизительно 386 000 случаев смерти. С *Hib* связаны как бессимптомное носительство, отит, бронхит, синусит, пневмонии, так и инвазивные формы, при которых возбудитель обнаруживается в обычно стерильных жидкостях и тканях организма (пневмония, септицемия, эпиглоттит, септический артрит, остеомиелит, перикардит и эндокардит, целлюлит). Наиболее значимые проявления гемофильной инфекции (пневмония, менингит и другие инвазивные заболевания) отмечаются в основном среди детей младше 2 лет (особенно детей первого года жизни). По данным многочисленных исследований, *Hib*-менингит составляет 50–60% от числа всех инвазивных форм этого заболевания, а среди неменингококковых бактериальных менингитов доля *Hib* – около 30%. Болеют преимущественно дети в возрасте 6–18 месяцев, реже старшего возраста и новорожденные. Менингиты, вызванные *Hib*, протекают у детей тяжело, с осложнениями, которые чаще всего проявляются в виде сенсоневральной тугоухости, а в 10–25% случаев наступает летальный исход.

#### Эпидемиологический мониторинг

В Ежегодном эпидемиологическом отчете ВОЗ говорится: «Значительное снижение заболеваемости гнойными бактериальными менингитами (ГБМ) под влиянием вакцинации против *Hib* при низких показателях лабораторно подтвержденных случаев *Hib*-менингита указывают на то, что в некоторых регионах мира неадекватность диагностических методов приводит к недооценке бремени *Hib*-инфекции... Однако отсутствие местных данных эпиднадзора не должно задерживать внедрение этих вакцин, особенно в странах тех регионов, где получены данные, указывающие на высокое бремя болезней, вызываемых *Hib*. Для этих стран сведения, полученные из соседних территорий, сопоставимых по разным параметрам, следует считать достаточными для характеристики местной ситуации» [2].

Несмотря на наличие вполне определенных и научно обоснованных рекомендаций ВОЗ, процесс включения новой вакцины в календарь прививок РФ оказался долгим и нелегким. Хотя рассмотрение вопроса происходило уже после накопления многолетнего опыта применения того или иного иммунобиологического препарата с данными об эпидемиологической и клинической эффективности, тем не менее, пришлось принимать во внимание местные особенности. Для начала необходимо было доказать актуальность данной нозологии, что оказалось непростым делом с учетом слабой лабораторной инфраструктуры, а затем уже поднимать вопрос о профилактике. *Hib*-менингиты как инди-

катор заболеваемости гемофильной инфекцией регистрируются во всех странах, где проводятся исследования значимости *Hib*-инфекции, но актуальность этого показателя в РФ до последнего времени во внимание не принималась.

С целью получения объективной информации о бремени заболеваний, вызванных *Hib* в РФ, в 2003 г. Благотворительный фонд Вишневецкой – Ростроповича «Во имя здоровья и будущего детей» (ФВР) выступил с инициативой по выявлению показателей заболеваемости гемофильной инфекцией – проведения эпидемиологического мониторинга за *Hib* на территории РФ, по результатам которого предполагалось начать пилотную вакцинацию в наиболее пораженных регионах. За основу исследовательского проекта был взят документ ВОЗ «Общий протокол для наблюдения за *Haemophilus influenzae* типа *b* среди населения» [3], согласно которому диагностика *Hib*-инфекции предполагает стандартную микроскопию, посев и применение некультуральных методов, таких как реакция латекс-агглютинации (РЛА) и полимеразная цепная реакция (ПЦР), и Методические указания, утвержденные Главным государственным санитарным врачом РФ Г.Г. Онищенко 04.03.2004 г. [4].

В ряде стран Азии, а также в странах бывшего Советского Союза информация о бремени *Hib*-инфекции далеко не полная, а имеющиеся данные сложно интерпретировать. Существует много причин такого состояния дел, включая:

- неадекватность методик, применяемых в микробиологических лабораториях, и недостаточный контроль качества;
- отсутствие простых, быстрых и доступных методик этиологической расшифровки;
- высокая частота применения антибиотиков еще до забора проб для бактериологической диагностики.

В процессе выполнения исследовательского проекта ФВР столкнулся с вышеупомянутыми трудностями, заключавшимися в недостаточной оснащенности периферических лабораторий и отсутствии современных методик выявления возбудителей некультуральными методами, которые бы компенсировали эффекты введения антибиотиков до забора биологического материала на исследование. Для решения этих проблем были приложены значительные усилия, а сам факт их выявления и подтверждения практически представлял собой самостоятельный аспект исследования.

Кроме того, в процессе работы было обнаружено существенное организационное ограничение – отсутствие функциональных связей между клиницистами и врачами-лаборантами. В литературе можно найти описание алгоритмов диагностики ГБМ у детей [5], но ни один из известных

примеров не отражает все те нюансы, от которых зависит качество работы бактериологической лаборатории.

По этой причине ФВР и эксперты Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии (ЦНИИЭ) Роспотребнадзора усовершенствовали алгоритм диагностики ГБМ, предполагающий оптимизацию взаимодействия между лечебными подразделениями и бактериологической лабораторией с целью максимально раннего забора материала, обеспечения посева у постели больного, особенно в ночное время, своевременной доставки образцов в лабораторию для комплексного бактериологического исследования с последующим хранением полученных высевок и биологического материала при низкой температуре для проведения подтверждающих тестов и ПЦР в референтной лаборатории.

Обобщая полученный опыт, можно сделать следующие заключения:

1. Для оптимизации выполнения инвазивных процедур, связанных с лечением и диагностикой ГБМ у детей, необходимо заранее подготовить памятки для родителей и форму информированного согласия для подписания ими.

2. Клиницисты и лаборанты должны знать друг друга и работать в тесном контакте. В обязанности врачей-лаборантов следует включить периодическое обучение клиницистов правильным методам забора материала и посева у постели больного, а также предоставление в их распоряжение необходимых расходных материалов, например, соответствующих питательных сред.

3. Следует посылать в бактериологическую лабораторию все пробы цереброспинального ликвора, поскольку его прозрачность на ранних стадиях заболевания не гарантирует отсутствия бактериальной инфекции, в частности, *Hib*.

4. Ввиду обязательного введения антибиотика на догоспитальном этапе отсутствие посева не исключает диагноз ГБМ, который в таком случае подтверждается некультуральными методами.

Выбранные для участия в проекте субъекты Федерации должны были быть репрезентативными, отражать этническое и географическое многообразие страны и иметь желание участвовать в исследовании [6]. В первый этап проекта попали регионы, расположенные на европейской территории РФ, и Новосибирск, а с 2007 г. изучение распространенности гемофильной инфекции в Российской Федерации проводилось в сотрудничестве с ЦНИИЭ в шести регионах — Мурманской и Ярославской областях, в Сибири и на Дальнем Востоке (Иркутская область, Республика Бурятия и Республика Саха и Приморский край). Некоторые результаты первого этапа исследования представлены в таблице 1.

**Показатели заболеваемости ГБМ, включая *Hib*-менингит, по данным первого тура эпидемиологического наблюдения [7]**

Показатели	Мурманская область 2004 г.	Тула 2004 – 2005 гг.	Новосибирская область 2004 – 2005 гг.	Нижний Новгород 2004 – 2005 гг.	Среднее
Показатель заболеваемости ГБМ на 100 000 детей до 5 лет	64,1	37,9	29,0	25,7	33,5
Процент <i>Hib</i> -менингита среди всех случаев ГБМ известной этиологии	33,3%	53,3%	10,0%	16,7%	25,0%
Показатель заболеваемости <i>Hib</i> -менингитом на 100000 детей до 5 лет	19,2	20,2	2,9	4,3	13,0

Все манипуляции осуществлялись в соответствии с российским законодательством и по медицинским показаниям. Спинномозговая пункция выполнялась в максимально ранние сроки госпитализации после подписания родителями формы информированного согласия и во исполнение приказа Минздрава РФ от 23.12.1998 № 375 «О мерах по усилению эпидемиологического надзора и профилактики менингококковой инфекции и гнойных бактериальных менингитов» об обязательном выполнении спинномозговой пункции детям с подозрением на ГБМ. Однако в связи с введением антибиотиков на догоспитальном этапе практически всем пациентам с подозрением на менингит рассчитывать на получение культуры можно было лишь в 10–30% случаев, а потому основной упор был сделан на некультуральные методы, требующие наличия специальных реактивов и, как в случае с ПЦР, оборудования. С учетом низкой высеваемости было рекомендовано исследовать весь полученный биологический материал, включая кровь (табл. 2). Для обеспечения качественной диагностики ГБМ у детей пришлось дооснастить лаборатории и поставить им дорогостоящие расходные материалы.

Приобретение лабораторного оборудования не было сопряжено с какими-либо логистическими сложностями, поскольку предпочтение отдавалось отечественному производителю, а регламентирующие требования оказались нежесткими и выполнимыми.

Приобретение расходных материалов представляло собой более сложную задачу, чем поставка оборудования: все они, за исключением продукции отечественных производителей

(ООО «ИнтерЛабСервис», «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт вакцин и сывороток», ФГУП «НПО Микроген»), обеспечивших незначительную часть диагностикумов, были импортного производства (Bio-Rad, Biomerieux и т.д.), что подразумевает не только увеличение их стоимости, но и длительное время, требующееся для таможенного оформления. Кроме того, почти все дорогостоящие расходные материалы имеют весьма ограниченный срок годности, в связи с чем возникает еще одна организационная проблема, заключающаяся в бесперебойном снабжении участвующих лабораторий расходными материалами с исключением потерь, для чего необходимо очень внимательно подходить к оценке потребностей. По мнению специалистов, наладить производство латекс-диагностикумов для РЛА не является сверхсложной задачей, но упирается в отсутствие инициативы и препятствия финансово-бюрократического характера.

Таблица 2

#### Возможные образцы биологического материала для исследования

Кровь для РНГА	3,0–5,0 мл в обычных стерильных бактериологических пробирках
Кровь на гемокультуру	Засеянная на «двухфазную» питательную среду: 2,0–5,0 мл (Дети)
Посев ликвора	На чашке с «шоколадным» агаром с предварительной инкубацией при температуре 37°C в течение 18–24 ч в атмосфере 5–10% CO <sub>2</sub> с повышенной влажностью
Посев ликвора	В 0,1 % полужидкий питательный агар

Таким образом, для модернизации процесса диагностики и дифференциальной диагностики между тремя основными возбудителями ГБМ у детей — менингококка, пневмококка и Hib, а также хранения изолятов и проб ликвора для последующей отправки в ЦНИИЭ с целью верификации диагноза и ПЦР-анализа все опорные лаборатории получили стандартное оборудование в дополнение к тому, что уже имелось в их распоряжении.

Представители всех участвовавших в исследовании лабораторий приняли участие в учебных семинарах, проводившихся сначала силами специалистов Научно-исследовательского института детских инфекций (НИИДИ) ФМБА России, а впоследствии — ЦНИИЭ. В программу семинаров входила краткая теоретическая часть, но в основном занятия проводились на рабочем месте бактериолога с демонстрацией методики и получаемых результатов. Впоследствии удалось даже создать

учебный фильм, посвященный алгоритму лабораторной диагностики ГБМ и их дифференциальной диагностике, который с успехом применяется в процессе обучения на кафедрах микробиологии медицинских факультетов.

С целью оптимизации эпидемиологического мониторинга ФВР в сотрудничестве с ЦНИИЭ разработал формы направления на обследование и формы отчетности, напоминающие исполнителям об алгоритме исследования [8, 9]. Исходные данные по качеству работы бактериологической лаборатории удовлетворительными назвать сложно. Так, во Владивостоке процент ГБМ известной этиологии у детей составлял 3% (рис. 1) [7].

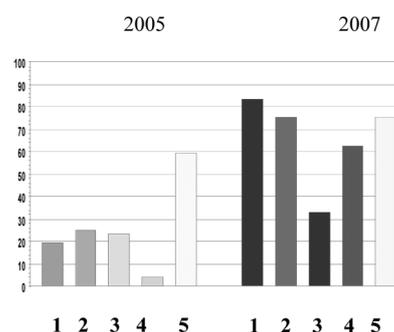


Рис. 1. Процент этиологической расшифровки ГБМ у детей в пяти регионах РФ до начала проекта и во время его проведения: 1 — Улан-Удэ, 2 — Иркутск, 3 — Якутск, 4 — Владивосток, 5 — Мурманск [10]

Следует отметить, что такой низкий процент лабораторной расшифровки за пределами Москвы наблюдался не везде. В некоторых регионах, как, например, в Тульской области, диагностика ГБМ была налажена уже в начале 1990-х гг. На очень высоком уровне еще до начала проекта работала лаборатория Инфекционной клинической больницы №1 в Ярославле (61% этиологической расшифровки) и Мурманской инфекционной клинической больницы № 1 (67% этиологической расшифровки).

Эпидемиологический мониторинг ФВР в шести указанных регионах оптимизировал диагностику бактериальных менингитов за счет закупок оборудования, но в большей степени — поставок реактивов и обучения персонала бактериологических лабораторий. По данным ФВР, в некоторых из участвующих регионов доля менингитов известной этиологии увеличилась до более чем 60–80%, в связи с чем улучшились и исходы лечения бактериальных менингитов. При условии проведения подготовки сотрудников и систематического снабжения лабораторий расходными материалами, к примеру, для реакции латекс-агглютинации, методу определения гемофильной инфекции может освоить любая лаборатория, имеющая минимум необходимого оборудования.

Впрочем, основной целью проекта оставалось выявление бремени Hib. Как и следовало ожидать, исследование подтвердило высокий исходный показатель заболеваемости менингитами, обусловленными гемофильной инфекцией. Однако распределились они по регионам не совсем так, как изначально прогнозировалось. Например, в Бурятии по аналогии с Монголией ожидалась высокая заболеваемость, но вместо Улан-Удэ в «лидеры» вышли Мурманск и Владивосток (табл. 3).

Таблица 3

**Показатели заболеваемости ГБМ, включая Hib-менингит, по данным второго тура эпидемиологического наблюдения (2007) [10]**

Показатели	Якутск	Владивосток	Улан-Удэ	Иркутск
Показатель заболеваемости ГБМ на 100 000 детей до 5 лет	28,2	35,4	31,0	40,7
Процент Hib-менингита среди всех случаев ГБМ известной этиологии	0%	54,5%	50%	8,3%
Показатель заболеваемости Hib-менингитом на 100 000 детей до 5 лет	0*	17,7	13,3	2,7

\* — в 2 случаях Hib-менингит был диагностирован у детей, проживавших в Республике Саха вне г. Якутска.

### Вакцинация

Вакцины — это единственный инструмент системы общественного здравоохранения, позволяющий предотвратить большинство случаев тяжелых заболеваний, вызываемых гемофильной палочкой типа b. Современные вакцины против Hib-инфекции, лицензированные для использования для вакцинации детей первого года жизни, имеют в своем составе полирибозилрибитолфосфат (ПРФ) (капсульный полисахарид Hib), конъюгированный с белком-носителем. Выпускаются как монокомпонентные вакцины, так и комбинированные вакцины, содержащие Hib-антиген. Hib-вакцины безопасны и эффективны даже при их применении у детей первых месяцев жизни; эти вакцины включены в программы плановой вакцинации детей более чем в 90 странах мира. Вследствие этого во многих промышленно развитых странах практически ликвидированы инвазивные заболевания, вызываемые Hib, а в ряде развивающихся стран было достигнуто значительное снижение заболеваемости такими формами Hib-инфекции. При этом вакцинацией против Hib-инфекции охвачена толь-

ко небольшая доля детей, проживающих в странах с низкими уровнями доходов населения. [2]

После подтверждения полученных результатов экспертами ЦНИИЭ в Москве по просьбе трех регионов и с разрешения Роспотребнадзора в марте 2007 г. ФВР начал программу иммунизации против гемофильной инфекции в Мурманской области, в июле того же года — в Ярославле, а в августе 2008 г. — во Владивостоке и его окрестностях. Использовалась вакцина Хиберикс производства компании ГлаксоСмитКляйне, разрешенная к применению в Российской Федерации.

#### 1. Укрепление холодовой цепи

За годы работы в РФ у ФВР сложились определенные организационные принципы, благодаря которым Фонд достигал успеха во всех своих начинаниях:

1. Программы должны быть востребованными на местах и одобренными на федеральном уровне.

2. Фонд не строит параллельных структур, а опирается на уже имеющиеся, укрепляя их потенциал. Таким образом, все программы проводились в лечебно-профилактических учреждениях на местах (прививочных кабинетах детских поликлиник или центральных районных больниц) под руководством местной медицинской администрации и управлений Роспотребнадзора.

3. В период работы программ не только достигается выполнение поставленных задач, но и по возможности совершенствуются сопряженные виды деятельности, способствующие достижению главной цели и последующему устойчивому развитию. К примеру, как уже говорилось, во время эпидемиологического мониторинга улучшился процент этиологической расшифровки ГБМ.

Согласно своим принципам, ФВР комплексно подходит к решению вопросов, связанных с проведением вакцинации, будь то гепатит В или Hib. На начальном этапе с целью обеспечения условий хранения и транспортировки вакцин проводится оценка потребностей, а далее — поставка холодильного оборудования, то есть укрепление так называемой холодовой цепи. В противном случае трудно избежать порчи вакцин и, следовательно, снижения эффективности программ.

#### 2. Поставка вакцин

Это мероприятие потребовало, во-первых, уточнения количества подлежащего прививке детского населения, а во-вторых — уточнения схемы вакцинации, поскольку и то, и другое значительно влияет на потребность в вакцинах.

Общепринятой практикой является проведение первичного курса вакцинации из трех доз Hib-вакцины одновременно с проведением первичного курса вакцинации против коклюша-

дифтерии-столбняка (вакцина АКДС), включая использование вакцины АКДС как с цельноклеточным коклюшным компонентом (АцКДС), так и с бесклеточным (ацеллюлярным) коклюшным компонентом (АаКДС). Первую дозу можно вводить детям, начиная с возраста 6 недель, а вторую и третью дозу можно вводить с интервалами 4 – 8 недель вместе с АКДС. Для детей старше 12 месяцев, не получивших первичный курс прививок, будет достаточно введения одной дозы вакцины.

Как уже упоминалось, прививки проводили конъюгированной вакциной Хиберикс, зарегистрированной и разрешенной к применению в России одновременно с АКДС (дети получали инъекции в разные участки тела, поскольку не разрешается смешивать в одном флаконе или шприце Hib-вакцину и другие вакцины, за исключением случаев, когда вакцина выпускается в комбинированной форме – АКДС-Hib или АКДС-ГепВ-Hib – или при наличии данных за введение двух вакцин в одном шприце в наставлении, как в случае с Хибериксом и Инфанриком). Вакцинация проводилась по схемам, рекомендованным Всемирной организацией здравоохранения. Хиберикс вводился вместе с вакциной АКДС детям в возрасте 3, 4,5 и 6 месяцев с ревакцинацией на втором году жизни или двумя дозами с ревакцинацией – детям до года, пропустившим первую прививку. Для снижения инъекционной нагрузки вместо АКДС вводился (в одном шприце) поставленный ФВР Инфанрикс – вакцина АКДС с бесклеточным коклюшным компонентом того же производителя – в сроки, предусмотренные Национальным календарем прививок для введения вакцины АКДС. В связи с введением в календарь прививок в 2008 – 2009 гг. инактивированной полиовакцины для уменьшения числа инъекций в один день была использована схема с вакцинацией в 7 и 8,5 мес. и ревакцинацией на втором году жизни. Детей в возрасте старше 12 мес. прививали однократно. Масштабы программы представлены в таблице 4.

Таблица 4

**Общее количество вакцин, поставленных в три пилотных региона**

Регион	Хиберикс, доз	Инфанрикс, доз
Мурманск	77 300	19 000
Ярославль	52 000	7 000
Владивосток	23 200	1 000
Всего	152 500	27 000

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что курс иммунизации, начатый одним видом конъюгированной Hib-вакцины, может быть продолжен другими видами конъюгированной вакцины против Hib. Сочетанное введение с другими вакцина-

ми Национального календаря профилактических прививок безопасно и эффективно [11].

**3. Охват вакцинацией**

Введение вакцины проводилось в кабинетах иммунопрофилактики силами медицинских работников на местах с соблюдением всех требований инфекционной безопасности, а о результатах вакцинации в ФВР подавались ежемесячные отчеты. Несмотря на то, что прививка от гемофильной инфекции не обязательна, у родителей она пользовалась большим успехом, и это обстоятельство в совокупности со стараниями медицинских работников и санитарно-просветительской деятельностью позволило добиться очень высоких показателей охвата вакцинацией (табл. 5, рис. 2).

Таблица 5

**Охват вакцинацией с нарастающим итогом по регионам**

Регион	К концу 2007 г.	К концу 2008 г.	К концу 2009 г.	Средний охват
Мурманская область	11 572	20 726	24 531	98,6%
Ярославская область	5 985	14 057	20 508	89,0%
Приморский край*	Начало вакцинации – 08.2008	5 305	16 451	91,3 %

\* – г. Владивосток, г. Уссурийск, г. Находка, г. Артем, Партизанский район

**Количество привитых детей в трех регионах нарастающим итогом**

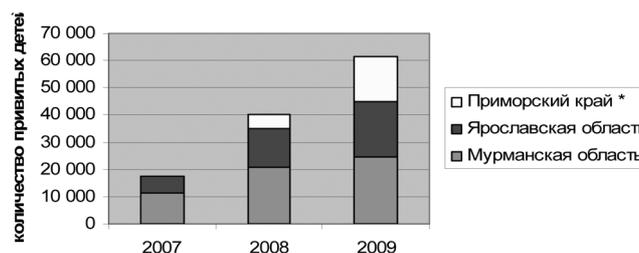


Рис. 2. Охват вакцинацией с нарастающим итогом

В Мурманской области вакцинация стартовала в феврале 2007 г. В течение двух туров вакцинации 2007 – 2008 гг. и 2008 – 2009 гг. в области защищено 24 530 детей (15 820 детей младше года и 8711 детей от года до двух лет), что составляет 98,6% от общего числа подлежащих прививкам. С марта 2010 г. в области приступили к третьему туру вакцинации, в ходе которого привито еще около 8000 детей.

В Ярославской области вакцинация началась летом 2007 г., причем в течение первого тура программы прививались только маленькие жители

города Ярославля. С осени 2008 г. прививки выборочно производились и детям некоторых районов области. В течение двух туров вакцинации защищено 20 508 детей, 17 106 из которых составляют дети г. Ярославля. Третий тур вакцинации, в ходе которого прививками охватываются еще более 8000 детей, стартовал в феврале 2010 г.

В Приморском крае с августа 2008 г. привит 16 451 ребенок (91,3% от числа подлежащих), в том числе 2467 детей младше года (94,3% от числа подлежащих прививкам) и 13 984 детей от года до двух (90,8% от числа подлежащих в данной возрастной группе).

#### 4. Безопасность

Перед прививкой всем детям проводили врачебный осмотр и термометрию, в первые 3 дня поствакцинального периода осуществлялся патронаж. Согласно наблюдениям, применение вакцины против Нiв не связывается с какими-либо серьезными побочными эффектами. Однако у до 25% вакцинируемых могут наблюдаться покраснение, уплотнение и болезненность в месте инъекции. Такие реакции обычно проявляются в течение первого дня с момента вакцинации и исчезают через 1 – 3 дня. В более редких случаях у детей может повыситься температура или же появиться раздражительность, которые также проходят через короткий период.

Наблюдение в поствакцинальном периоде проводилось в течение 3 дней после каждой прививки и далее в день последующей вакцинации уточнялось состояние здоровья, перенесенные заболевания или обострение основной патологии в течение прошедших 1,5 – 2 или более месяцев между прививками. Анализ общих вакцинальных реакций показал, что в Мурманской области у одного ребенка (0,5%) из группы с аллергической патологией отмечалась общая средней силы реакция в виде однократного подъема температуры до 38,0°C на второе введение вакцины; в дальнейшем этот ребенок получил третью прививку и ревакцинацию также сочетанными вакцинами – без какой-либо реакции. У 9 (5,0%) привитых в Мурманской области отмечались местные реакции в виде гиперемии размерами 37,5±6,3 мм, у 2 детей – в сочетании с отеком 55,0±13,4 в месте введения (табл. 6). Как общая реакция, так и местные, не потребовали никаких лечебных мероприятий. Ни у одного из привитых в обоих регионах не было поствакцинальных осложнений.

Когда Нiв-вакцина вводится одновременно с АКДС, частота таких симптомов, как повышение температуры или раздражительность, по отдельности или вместе, не превышает таковую при введении только АКДС. С учетом особенностей часто и длительно болеющих детей (ЧДБД) для их иммунизации ФВР выделил дополнительные средства на закупку бесклеточной вакцины АКДС с целью сни-

жения инъекционной нагрузки и частоты неблагоприятных явлений в поствакцинальном периоде. Оценка реактогенности обеих вакцин свидетельствует, что частота местных и общих реакций оказалась меньше, чем указано в качестве допустимых в наставлении к АКДС, применяемой в рамках Национального календаря прививок (см. табл. 6) [11].

Таблица 6

#### Частота местных реакций у детей Мурманской области, привитых сочетано (в одном шприце) вакцинами Инфанрикс и Хиберикс [11]

Состояние здоровья детей	Число детей в группе	Число детей с местными реакциями	
		абс. количество	%
Патология ЦНС	63	4	6,3
Аллергические заболевания (АЗ)	47	1	2,1
Другая патология	6	—	—
Сочетанная патология	39	3	7,7
Здоровые	25	1	4,0
Всего	180	9	5,0

По данным анализа, проведенного в Ярославле, ни у одного из 108 детей не зафиксировано ни общих, ни местных реакций. Следует отметить, что в группу детей, получивших прививку комбинацией Хиберикса и Инфанрикса, вошли заведомо ослабленные дети (21% практически здоровых) и, тем не менее, осложнений, тяжелых и необычных реакций на вакцинацию отмечено не было; дети хорошо переносили прививку (табл. 7).

Таблица 7

#### Характеристика состояния здоровья детей, привитых сочетано вакцинами Хиберикс и Инфанрикс [11]

Состояние здоровья детей	Число детей		
	Ярославль (n = 108)	Мурманская область, (n = 180)	Всего, (n = 288)
Патология ЦНС, абс. (%)	11 (10,2)	63 (35,0)	74 (25,7)
Аллергические заболевания, абс. (%)	23 (21,3)	47 (26,1)	70 (24,3)
Часто и длительно болеющие, абс. (%)	12 (11,1)	—	12 (4,2)
Другая патология, абс. (%)	27 (25,0)	6 (3,3)	33 (11,5)
Сочетанная патология, абс. (%)	14 (13,0)	39 (21,7)	53 (18,4)
Здоровые, абс. (%)	21 (19,4)	25 (13,9)	46 (16,0)

### 5. Эффективность

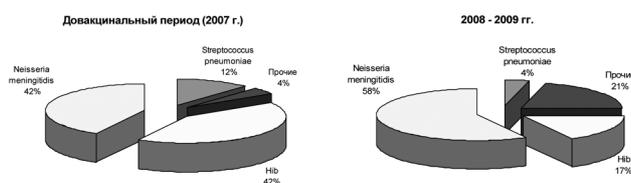
Изучение иммуногенности вакцинации не проводилось по этическим соображениям: определение титра защитных антител ассоциировано с инвазивным вмешательством — забором крови. Клиническая эффективность изучалась по заболеваемости, и она зафиксирована уже в настоящее время: среди привитых вакциной Хиберикс детей отсутствуют случаи заболеваний, связанные с этим возбудителем. Во всех трех пилотных регионах случаи заболевания ГБМ, вызванные Hib, отмечены только у непривитых, причем в обратной зависимости от охвата вакцинацией: в Мурманской области — 0, в Приморском крае — 2 и в Ярославской области, не достигшей рекомендуемого ВОЗ 95% охвата, — 10. В таблице 8 представлена динамика показателя заболеваемости Hib-менингитами среди детей младше 5 лет по регионам по данным бактериологических лабораторий.

Таблица 8

**Динамика заболеваемости гемофильной инфекцией по данным лабораторной диагностики в период 2006–2009 гг.**

Регион	Hib	Менингококк	Пневмококк
Мурманск	11,5–0,0	19,2–6,4	2,6–0,0
Ярославль	9,7–7,8	9,7–7,8	2,6–3,1
Владивосток	13,8–2,3	11,5–2,3	0,0–0,0

В результате иммунизации изменилась структура заболеваемости — доля менингитов, вызванных Hib, значительно уменьшилась при снижении интенсивных показателей первичной заболеваемости всеми ГБМ (рис. 3).

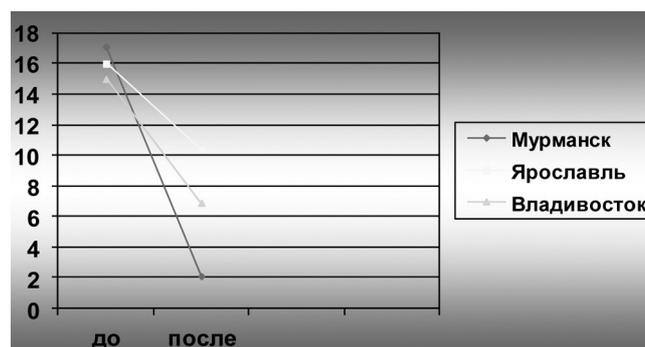


**Рис. 3.** Изменение этиологической структуры ГБМ у детей в связи с вакцинацией (по данным Т.А. Дружининой, Ярославская область [11])

Обеспечение лабораторного подтверждения случаев, подозрительных на Hib-инфекцию, особенно пневмоний, затруднено, а эпидемиологический надзор на основе только лабораторно подтвержденных случаев заболевания постоянно приводит к недооценке общего бремени болезней, вызываемых Hib. [12]. Согласно этому прямому указанию, заболеваемость определялась не только по отчетам бактериологических лабораторий, но и путем активного надзора с посещением экспертов

медицинских учреждений, проводивших диагностику и лечение случаев ГБМ у детей [13].

При расчете показателей принимались во внимание не только данные лабораторий, но и аудит историй болезни детей с подозрениями на ГБМ по методике HibRAT. Показатели заболеваемости менингитами, вызванными Haemophilus influenzae типа b (Hib), в трех пилотных регионах РФ — Мурманске, Ярославле и Владивостоке, бывшие одними из самых высоких в стране, — снизились с 17,1 на 100 000 детского населения младше 5 лет (до < 2,1 в Мурманске, с 16,0 до 10,4 в Ярославле и с 15,0 до 6,9 во Владивостоке) (рис. 4).



**Рис. 4.** Снижение показателя заболеваемости, рассчитанного по методике HibRAT

В период внедрения Hib-вакцины проведение кампании массовой вакцинации детей в возрасте 12–24 мес. позволяет более быстрыми темпами обеспечить снижение заболеваемости Hib-инфекцией. Обычно вакцину против Hib не вводят детям старше 24 мес., что связано с низкой заболеваемостью этой инфекцией детей данных возрастных групп, но в ФВР поступали просьбы о вакцинации от родителей детей старшего возраста.

Оценка эффективности вакцинации, в Мурманской и Ярославской областях проводившаяся на основании слежения за инвазивными формами Hib-инфекции и заболеваемостью респираторными и бронхолегочными инфекциями, показала, что ни у одного из привитых не развилось инвазивных форм, а частота ОРЗ, бронхитов, поражения ЛОР-органов у привитых уменьшилась в 1,5–2 раза [11]. Это может быть объяснено способностью вакцин от Hib предотвращать колонизацию носоглотки.

Независимо от ФВР в Тюмени было выполнено схожее исследование, посвященное изучению заболеваемости бактериальными респираторными инфекциями после вакцинации против Hib, которое привело к такому же выводу: «В ходе наблюдения за детьми в течение первого года установлено, что в группе ЧДБД (критерии включения в группу — высокая частота респираторных инфекций в течение первого года или чаще 1 раза в месяц с октября по

май) после вакцинации произошло снижение заболеваемости ОРИ в 3 раза, а продолжительность эпизодов респираторной инфекции сократилась в 1,4 раза – с 8,2 до 5,7 суток. Вакцинация против гемофильной инфекции привела к снижению (частоты) болезней органов дыхания у ЧДБД в 2 раза (14,2% снижение у привитых и 6,9% в группе контроля) и ЛОР-органов – в 10 раз (32,6% снижение у привитых и 3,5% в группе контроля)» (табл. 9) [14].

Таблица 9

**Динамика заболеваемости ОРИ до и после вакцинации против гемофильной инфекции (показатель заболеваемости на 1000 детей в возрасте от 1 года до 5 лет) в Тюмени**

Показатель	До вакцинации		Через 6 мес.		Через 1 год	
	привитые	непривитые	привитые	непривитые	привитые	непривитые
Ларинго-трахеит	10,4	10,1	6,6	9,4	6,5	10,3
Пневмония	4,8	4,9	2,2	4,1	2,1	4,9
Бронхит	31,3	30,7	15,6	27,6	15,8	32,1
Синусит	1,36	1,31	0,54	1,23	0,61	1,27
Отит	1,36	1,21	0,54	1,01	0,59	1,12
ОРИ	479,5	467,6	261	398,2	279,8	423,8

### Автоматизация программ вакцинации

Еще во время проведения кампаний массовой вакцинации детей против гепатита В в России ФВР столкнулся с трудностями своевременного получения отчетов о вакцинации, нередко обусловленными объективными причинами, а именно: ведение всей первичной документации от руки, низкая скорость передачи сведений вышестоящему руководству и сложности анализа бумажных записей органом управления здравоохранения. Подобные промедления препятствовали оперативному реагированию органа управления здравоохранением на изменение ситуации в отдельном районе или лечебном учреждении, затрудняли планирование прививочной работы.

Поэтому в целях облегчения работы медиков и повышения эффективности иммунизации в целом Фонд взял на себя задачу оснащения прививочных кабинетов центральных районных больниц и городских поликлиник регионов компьютерами и специальным программным обеспечением. Таким образом, на уровне отдельного региона стало возможным создать единую сеть для сбора и анализа данных по прививочной работе либо восполнить пробелы в уже существующей сети.

В качестве программы иммунизации использовался программный комплекс, разработанный государственным научным учреждением «Научно-исследовательский и конструкторско-технологический институт биотехнических систем» и рекомендованный к внедрению Федеральным агентством по здравоохранению и социальному развитию. Внедрение комплекса сопровождается обучением будущих пользователей – работников прививочной картотеки и эпидемиологов – правилам работы с программным комплексом.

В адрес Фонда поступают положительные отзывы из регионов, начавших работать с программой, а также просьбы о предоставлении компьютеров и программ из новых регионов.

Одновременно наметился ряд проблем, препятствующих эффективному использованию программ и связанных, в частности, с организацией труда работников прививочных картотек, сопровождением программы и внесением в нее последних дополнений.

Поэтому Фонд ставит перед собой следующие задачи:

- добиться оптимизации использования программного продукта за счет совершенствования его сопровождения;

- поддержать инициативы регионов по внедрению современных информационных технологий в прививочную работу.

В течение 2006 – 2009 гг. Фонд закупил и передал регионам в качестве благотворительной помощи в общей сложности 423 компьютера и 422 программные комплекса.

Отмеченный интерес к компьютеризации, наряду с высокой оценкой программного продукта его пользователями и дальнейшим его совершенствованием, позволяет надеяться, что в будущем станет возможным его признание в качестве национального стандарта и повсеместное внедрение в практическое здравоохранение силами Министерства здравоохранения и социального развития РФ. Подобный подход вновь иллюстрирует принципы, на которых строится деятельность Фонда, – его направленность на достижение максимально масштабных конечных результатов, модернизации существующей системы здравоохранения и обеспечение устойчивого развития отдельных ее компонентов, привлеченных к работе Фонда.

### Устойчивое развитие

Фактический материал, представленный в данной статье, послужил основанием для принятия решения Минздравсоцразвития РФ о включении вакцины против гемофильной инфекции типа b в Национальный календарь прививок РФ.

Эпидемиологический надзор за Hib-инфекцией после внедрения вакцины в календарь профилак-

тических прививок имеет большое значение. Он должен осуществляться не только в отношении основной целевой группы, но и среди групп более старшего возраста для того, чтобы оценить эффект вакцинации и определить потенциальную потребность во введении дополнительных доз вакцины детям на втором году жизни.

Увеличение процента этиологической расшифровки гнойных бактериальных менингитов у детей (рис. 5) приводит к оптимизации исходов лечения в связи с этиотропной, а не эмпирической антибактериальной терапией, что в долгосрочной перспективе может оказаться и фактором, сдерживающим развитие лекарственной устойчивости [15].

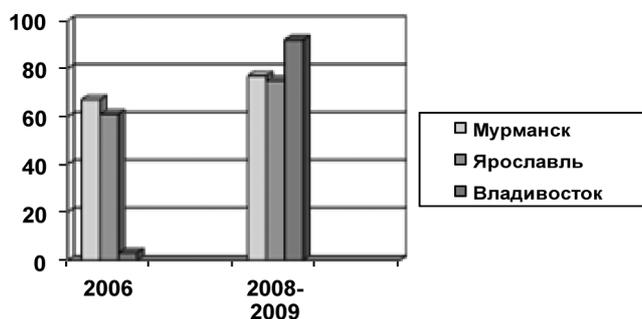


Рис. 5. Процент этиологической расшифровки ГБМ у детей в трех регионах РФ до начала проекта и по его завершении

Итак, до проекта процент этиологической расшифровки в Мурманске составлял 67%, в Ярославле — 61%, а во Владивостоке, как уже говорилось, — 3%. По окончании проекта Мурманск и Ярославль сохранили высокие показатели и даже улучшили их, а Владивосток поднялся до 92%, что, впрочем, сменилось резким спадом до 19% (А.Е. Платонов, 2010 — неопубликованные данные), связанным с временным отсутствием референтной лаборатории.

В целях поддержания работы бактериологической лаборатории с высоким и стабильным уровнем подтверждения этиологии гнойных менингитов у детей Приморского края в возрасте до 5 лет, достигнутым в ходе выполнения исследования, и распространения опыта применения современных методов лабораторной диагностики менингитов и в соответствии с приказом № 88 от 17.03.2008 г. Роспотребнадзора «О мерах по совершенствованию мониторинга за возбудителями инфекционных и паразитарных болезней» Фондом было принято решение о создании на базе клинично-диагностической лаборатории при ГУЗ «Приморский краевой диагностический центр», г. Владивосток (далее — КДЛ при ПКДЦ) референтной лаборатории по диагностике и мониторингу за бактериальными менингитами на терри-

тории Приморского края. С августа по декабрь 2009 г. КДЛ при ПКДЦ была оснащена оборудованием и расходными материалами, необходимые для начала работы единого референтного центра.

В декабре 2009 г. во Владивостоке был проведен дополнительный обучающий семинар по диагностике гемофильной инфекции для сотрудников референтного центра и специалистов из стационаров Приморского края.

В начале февраля 2010 г. по всем стационарам Приморского края был разослан приказ Краевого Департамента здравоохранения «О создании Регионального центра по лабораторной диагностике и мониторингу за менингококковой инфекцией и бактериальными менингитами на территории Приморского края», который утвердил «Положение о Региональном центре» и порядок доставки образцов материала для обследования в Региональный центр.

В результате совместной работы ФВР и Российского центра по эпидемиологическому надзору за менингококковой инфекцией и гнойными бактериальными менингитами на базе ЦНИИЭ налажена работа с регионами по надзору за данными инфекциями, что позволило выявить территориальные и возрастные особенности *Hib*-менингитов в РФ. Учитывая региональные различия распространенности *Hib*-менингитов, назрела необходимость совершенствования лабораторной диагностики гнойных бактериальных менингитов, в том числе *Hib*-этиологии, для организации проведения вакцинопрофилактики детского контингента [16].

## Выводы

1. Показатель заболеваемости менингитом, вызванным гемофильной инфекцией типа *b* (*Haemophilus influenzae* типа *b* (*Hib*)), в РФ в среднем превышает порог 10 на 100 000 детского населения младше 5 лет и диктует необходимость вакцинации.

2. Разрешенные к применению на территории РФ вакцины эффективны даже при применении укороченных схем и безопасны.

3. Вакцинация не только предотвращает развитие гнойных бактериальных менингитов у детей, но и способствует снижению заболеваемости респираторными инфекциями, по-видимому, за счет санации носоглотки.

4. Бактериологические лаборатории на территории РФ нуждаются в модернизации и дополнительном обучении, с целью чего целесообразным представляется создание референтных лабораторий в каждом из федеральных округов.

5. При правильной организации даже при относительно небольших финансовых затратах можно добиться улучшения качества труда профилактических, диагностических и лечебных подразделений.

## Литература

1. Онищенко, Г.Г. Иммунопрофилактика как инструмент сохранения здоровья населения и увеличения продолжительности жизни / Г.Г. Онищенко // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2004. — № 6. — С. 4–8.
2. Еженедельный эпидемиологический отчет. — 2006. — № 47. — С. 445–452.
3. Generic protocol for population-based surveillance of *Haemophilus influenzae* type b. Document WHO/VRD/GEN/95.05. Geneva: World Health Organization, 1995. Документ доступен в Интернете по адресу: <http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF/www9723.pdf>
4. Эпидемиология и вакцинопрофилактика инфекции, вызываемой *Haemophilus influenzae* типа b : методические рекомендации МР 3.3.1.0001–10. — М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2010 — 41 с. (Утверждены и введены в действие руководителем Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, главным государственным санитарным врачом Российской Федерации, Г.Г. Онищенко от 31.03.2010 г.).
5. Реферат: Менингиты у детей. — <http://works.tarefer.ru/51/100901/index.html>
6. Горбунов, С.Г. Проблема инфекции, обусловленной *Haemophilus influenzae* тип b, в некоторых регионах Российской Федерации: современное состояние и перспективы / С.Г. Горбунов // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2003. — № 3. — С. 36–39.
7. Платонов, А.Е. Проспективное популяционное изучение заболеваемости гнойными менингитами у детей в возрасте от 5 лет в 8 городах России / А.Е. Платонов [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2009. — № 4. — С. 33–43.
8. Королева, И.С. Лабораторная диагностика менингококковой инфекции и гнойных бактериальных менингитов : методические указания МУК 4.2.1887-04 / И.С. Королева [и др.]. — М., 2004.
9. Спирихина, Л.В. Эпидемиологические особенности Нйв-менингитов в Российской Федерации / Л.В. Спирихина, И.С. Королева, И.М. Закроева // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2009. — № 4. — С. 10–14.
10. Платонов, А.Е. Заболеваемость гнойными менингитами у детей в возрасте до 5 лет в регионах России / А.Е. Платонов, М.К. Николаев // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2007. — № 3. — С. 10–18.
11. Харит, С.М. Безопасность сочетанного введения вакцин против Нйв-инфекции (по данным пилотного проекта в Мурманской области и Ярославле) / С.М. Харит [и др.] // Вопросы современной педиатрии. — 2009. — Т. 8, № 6. — С. 7–10.
12. Брико, Н.И. Критерии оценки эффективности вакцинации / Н.И. Брико // Новости вакцинопрофилактики. Вакцинация : информационный бюллетень. — 2000. — № 5. — С. 3–5.
13. Королева, И.С. Влияние вакцинации против *H. influenzae* тип b (вакциной АКТ-ХИБ) на уровень назофарингеального носительства и заболеваемости гнойно-септическими инфекциями / И.С. Королева [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2002. — № 5. — С. 23–27.
14. Рычкова, О.А. Оценка эффективности вакцинопрофилактики гемофильной инфекции типа b / О.А. Рычкова [и др.] // Педиатрическая фармакология. — 2009. — Т. 6, № 6. — С. 12–15.
15. Покровский, В.И. Гемофильная инфекция тип b / В.И. Покровский, В.К. Таточенко // Вакцинация. — 2003. — № 2. — С. 2.
16. Спирихина, Л.В. Нйв-инфекция и ее актуальность для здравоохранения РФ / Л.В. Спирихина [и др.] // Инфекционные болезни. — 2003. — № 1. — С. 9–13.

## Авторский коллектив:

**Фролова Елена Яковлевна** — заместитель генерального директора Благотворительного фонда Вишневской — Ростроповича «Во имя здоровья и будущего детей», доцент кафедры социальной гигиены, экономики и управления здравоохранением Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, к.м.н.; тел.: (812)579-60-25, e-mail: [hlncs@spbfvr.ru](mailto:hlncs@spbfvr.ru)

**Филатов Владимир Николаевич** — заведующий кафедрой социальной гигиены, экономики и управления здравоохранением Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, д.м.н., профессор; тел.: (812)445-35-97, e-mail: [fvn2@yandex.ru](mailto:fvn2@yandex.ru)