PF_3_2008_BLOK_COLL.qxd 17.06.2008 19:09 Page 6

А.А. Баранов (Москва, Россия), Д.Н. Балашов (Москва, Россия), А.В. Горелов (Москва, Россия), Р.С. Идрисова (Алматы, Казахстан), С.А. Крамарев (Киев, Украина), В.А. Матвеев (Минск, Беларусь), Л.С. Намазова (Москва, Россия), А.Е. Платонов (Москва, Россия), В.В. Романенко (Екатеринбург, Россия), А.Г. Румянцев (Москва, Россия), В.К. Таточенко (Москва, Россия), С.М. Харит (Санкт-Петербург, Россия), Л.И. Чернышова (Киев, Украина), О.В. Шамшева (Москва, Россия), И.Л. Шаханина (Москва, Россия), В. Усонис (Вильнюс, Литва)

Предотвращение ветряной оспы средствами специфической профилактики в Беларуси, Казахстане, России и Украине

(Заявление группы экспертов в области вакцинопрофилактики)

В ДАННОМ ЗАЯВЛЕНИИ ГРУППА ВЕДУЩИХ СПЕЦИАЛИСТОВ-ЭКСПЕРТОВ МИРА В ОБЛАСТИ ВАКЦИНАЦИИ ПРЕДСТАВЛЯЕТ СТРАТЕГИЧЕСКОЕ ВИДЕНИЕ НАПРАВЛЕНИЙ ИММУНОПРОФИЛАКТИКИ ВЕТРЯНОЙ ОСПЫ В СТРАНАХ-ПАРТНЕРАХ, А ТАКЖЕ ОСНОВНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ ВАКЦИНЫ НА ТЕРРИТОРИИ СТРАН-ПАРТНЕРОВ.
КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ВЕТРЯНАЯ ОСПА, ВАКЦИНАЦИЯ, ДЕТИ.

Контактная информация:
Намазова Лейла Сеймуровна,
доктор медицинских наук, профессор,
заместитель директора по науке —
директор НИИ профилактической
педиатрии и восстановительного лечения
Научного центра здоровья детей РАМН
Адрес: 119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62,
тел. (499) 134-03-92
Статья поступила 14.03.2008 г.,
принята к печати 16.04.2008 г.

Ветряная оспа — чрезвычайно контагиозное инфекционное заболевание, обусловленное вирусом ветряной оспы *Varicella Zoster virus* (VZV). У восприимчивых людей при домашних контактах вторичная передача вируса достигает 95% [1]. Первичное инфицирование вирусом ветряной оспы вызывает системную инфекцию, клиническая манифестация которой известна как ветряная оспа. После перенесенного заболевания формируется длительный (как правило, пожизненный) иммунитет, который не является стерильным. У пациента, перенесшего ветряную оспу, формируется латентное персистирование VZV в нейронах дорсальных ганглиев [2]. Клиническая реактивация латентно персистирующей инфекции манифестирует как опоясывающий лишай. Таким образом, вирус ветряной оспы является этиологическим агентом двух клинических форм заболевания — первичной инфекции (ветряной оспы) и рецидива (опоясывающего герпеса). При этом первичную инфекцию и ее реактивацию могут разделять годы и десятилетия. На сегодняшний день во всех странах-партнерах зарегистрирована живая вакцина для профилактики ветряной оспы, содержащая аттенуированный штамм *Ока*.

Вакцинация против ветряной оспы не входит в календари профилактических прививок стран-партнеров. Данное заявление призвано дать стратегическое

A.A. Baranov (Moscow, Russia), D.N. Balashov (Moscow, Russia), A.V. Gorelov (Moscow, Russia), R.S. Idrisova (Almaty, Kazakhstan), S.A. Kramariov (Kyiv, Ukraine), V.A. Matveyev (Minsk, Belarus), L.S. Namazova (Moscow, Russia), A.Ye. Platonov (Moscow, Russia), V.V. Romanenko (Yekaterinburg, Russia), A.G. Rumiantsev (Moscow, Russia), V.K. Tatochenko (Moscow, Russia), S.M. Kharit (Saint Petersburg, Russia), L.I. Chernyshova (Kyiv, Ukraine), O.V. Shamsheva (Moscow, Russia), I.L. Shakhanina (Moscow, Russia), V. Usonis (Vilnius, Lithuania)

Chicken-pox prevention by the specific preventive measures in Belarus, Kazakhstan, Russia and Ukraine

(Statement of East European Vaccine Advisory Group — EEVAG)

IN THIS ANNOUNCEMENT, A GROUP OF THE LEADING WORLD EXPERTS IN THE SPHERE OF THE VACCINATION ARE PROUD TO PRESENT A STRATEGIC VISION OF THE CHICKEN-POX IMMUNOPREVENTION TRENDS IN THE PARTNER COUNTRIES, AS WELL AS THE BASIC RECOMMENDATIONS FOR THE VACCINATION IN THE PARTNER COUNTRIES.
KEY WORDS: CHICKEN-POX, VACCINATION, CHILDREN.

видение направлений иммунопрофилактики ветряной оспы в странах-партнерах, а также представить основные рекомендации по использованию вакцины на территории стран-партнеров.

Вирус *Varicella zoster*

Вирус ветряной оспы (Varicella zoster virus — VZV) является представителем альфа-герпесвирусов. Вирион характеризуется следующими особенностями:

- сфероид или вирион полигональной формы 180–200 нм в диаметре с центрально расположенной ДНК;
- нуклеокапсид (приблизительно 100 нм в диаметре) построен из 162 гексогональных капсомеров [3];
- капсид окружен оболочкой, частично образованной элементами клеточной мембраны;
- 70 открытых рамок считывания кодируют не менее 68 продуктов вирусных генов;
- синтез вирусной ДНК начинается с экспрессии α-генов (IE-генов) — регуляторных генов, затем экспрессируются β-гены (E-гены), кодирующие регуляторные и структурные протеины, завершают экспрессию γ-гены (L-гены), кодирующие структурные протеины;
- около 30 полипептидов кодируется L-генами, по крайней мере 7 из них гликозилируются; выделяют гликопротеиды gB, gC, gE, gH, gI, gK и gL [4];
- gB — гликопротеид B — важный фактор инфекционности вируса VZV, обеспечивает проникновение в клетки хозяина и служит мишенью для нейтрализующих антител; существенную роль в патогенезе инфекции играют комплекс gE-gI, а также продукты экспрессии IE-генов [4].

Изначально вакцинный штамм VZV *Oka* был получен из экссудата, содержащегося в пузырьках заболевшего ветряной оспой (из семьи *Oka*) трехлетнего мальчика. Затем вирус был изолирован в клеточной культуре HELF. Аттенуация была достигнута 11 циклами культивирования при t = 34°C в культуре HELF, а также 12 последовательными пассажами в культуре фибробластов морских свинок. Завершали процесс 2 пассажа в культуре диплоидных клеток человека WI-38 и 3 пассажа в культуре клеток MRC-5 [5].

К настоящему времени секвенированы геномы и дикого вируса, и штамма *Oka*. В ДНК-последовательностях выявлены различия, в частности в регионе ORF 62. Экспериментально было показано, что ген IE 62 вакцинного штамма обладает существенно более слабой трансактивационной способностью в отношении промоторов IE, E, L генов по сравнению с аналогичным геном дикого вируса. Вероятно, мутация в ORF 62 является молекулярной основой аттенуации [6].

Патогенез инфекции, обусловленной вирусом *Varicella zoster*, и иммунный ответ на возбудитель

Механизм передачи ветряной оспы — аэрозольный, который реализуется воздушно-капельным и контактным путями [7]. Возможна также трансплацентарная передача возбудителя от матери плоду. Постулируется, что аэрозольная передача осуществляется путем проникновения жидкости из пузырьков с кожи заболевшего ветряной оспой или опоясывающим лишаем в организм восприимчивого субъекта. Также нельзя полностью исключить вероятность инфицирования посредством секрета респираторного тракта пациента-источника, хотя респираторный секрет имеет существенно меньшее значение в распространении VZV-инфекции [8].

Входными воротами инфекции, как правило, являются конъюнктива и слизистая оболочка верхних отделов респираторного тракта. Первоначально размножение вируса осуществляется в регионарных лимфатических узлах, после чего он попадает в кровь (первичная виремия) [9]. С током крови возбудитель проникает во внутренние органы, где происходит репликация вируса. После активной репликации вируса происходит вторичная виремия, которая является более продолжительной по времени и более интенсивной по амплитуде. Формирование вторичной виремии происходит к 10–14-му дню после инфицирования. Во время вторичной виремии присутствие вируса ветряной оспы можно выявить молекулярными методами в CD4+ и CD8+ — субпопуляциях лимфоцитов [32]. В течение следующих 5–6 дней происходит диссеминация вируса в кожу, где процесс манифестирует образованием характерной везикулярной сыпи. По чувствительным нервным волокнам вирус *Varicella zoster* проникает в соответствующие чувствительные нейроны. К настоящему времени многие молекулярные аспекты латенции и реактивации остаются невыясненными [11]. В ряде исследований показано, что персистирование VZV происходит не только в нейрональных элементах, но и в окружающих клетках [11]. Возможна субклиническая реактивация, выявляемая увеличением титров IgG-антител и транзиторным появлением IgM — антител к VZV.

Иммунный ответ на вирус ветряной оспы включает механизмы как гуморального, так и клеточного ответа. Структурные и регуляторные протеины VZV распознаются Т лимфоцитами. В ряде исследований было продемонстрировано, что важную роль в формировании длительного (в течение десятилетий) специфического иммунитета играют CD4+- и CD8+-субпопуляции лимфоцитов [12]. Продолжительный иммунный ответ к вирусу поддерживается за счет субклинических реактиваций инфекции и периодической экспозиции циркулирующего возбудителя. При сформированном специфическом иммунном ответе на VZV, Т лимфоциты 1-го типа (Th1) продуцируют цитокины — интерлейкин 2 (ИЛ 2) и интерферон γ (ИФН γ), которые потенциируют клональную экспансию вирус-специфических Т лимфоцитов в случае контакта с возбудителем или его антигенами [13]. Клеточные механизмы иммунитета играют важнейшую роль в излечении от ветряной оспы, предотвращении повторного инфицирования клеток хозяина и профилактики реактивации (манифестации опоясывающего лишая). Последний тезис подтверждается клиническими наблюдениями: например, у пациентов с изолированной агаммаглобулинемией нет различий в течении ветряной оспы и риске реактивации по сравнению с исходно здоровыми пациентами.

При ветряной оспе регистрируются активность NK клеток и выраженная антителозависимая клеточная цитотоксичность [14]. Клеточный ответ при VZV-инфекции регистрируется уже через несколько дней после инфицирования и сохраняется в течение многих лет. Его снижение, как правило, связано с возрастными инволютивными изменениями у лиц старше 50 лет. Такое уменьшение активности клеточного иммунитета — необходимое (но не всегда достаточное) условие реактивации и развития опоясывающего лишая. Недостаточность клеточных факторов защиты также является главной причиной развития тяжелых форм ветряной оспы (фатальных или вызывающих клинически значимые осложнения) [15]. Активация клеточного иммунитета наблюдается даже у иммунокомпрометированных пациентов после эпизода опоясывающего лишая, возможно, этим обусловлена однократная реактивация VZV [16].

Гуморальные факторы защиты включают синтез и секрецию анти-VZV антител классов M (IgM), G (IgG) и A (IgA). Антитела классов M и A регистрируются приблизительно через 5 дней после появления характерной сыпи, а антитела класса G — через 14 дней [17]. Антитела тропны к эпитопам вирусных гликопротеидов и структурных элементов вирусного нуклеокапсида. Анти-VZV-антитела классов M и A исчезают в течение 1–2 мес, IgG персистируют длительно,

причем субпопуляции анти-VZV IgG_3 доминируют после перенесенной ветряной оспы, а IgG_1 — после опоясывающего лишая [18].

Современная клиническая характеристика ветряной оспы в странах-партнерах

Клиническая картина ветряной оспы у детей с исходно неизмененным иммунитетом является типичной. Выделяют общеинфекционный и токсический синдромы различной степени выраженности, а также характерную экзантему. Вместе с тем клинический диагноз ветряной оспы требует дифференциации со следующими заболеваниями [2]:

- генерализованная инфекция, обусловленная вирусом простого герпеса (ВПГ I/II);
- риккетсиозы;
- распространенное импетиго;
- везикулярные энтеровирусные экзантемы;
- вторичный сифилис;
- укусы насекомых;
- поражение кожи при соматических заболеваниях (контактные дерматиты, мультиформная эритема и т.д.).

Среднетяжелое и тяжелое, нередко осложненное течение заболевания характерно для пациентов старше 14 лет, а также для детей первого года жизни [19].

В структуре осложнений превалируют вторичные бактериальные инфекции кожи, пневмонии и поражения ЦНС. 89,1% всех случаев ветряной оспы, потребовавших госпитализации, регистрировались у исходно здоровых детей до внедрения универсальной вакцинации в США [19]. Более того, в 1998 г. во Франции у 92,5% пациентов, госпитализированных по поводу ветряной оспы, не было выявлено фактора — предиктора осложненного течения инфекции, обусловившего тяжелое течение (например, наличие в анамнезе нарушений иммунитета, инфицированность ВИЧ и т.д.) [20] (рис. 1).

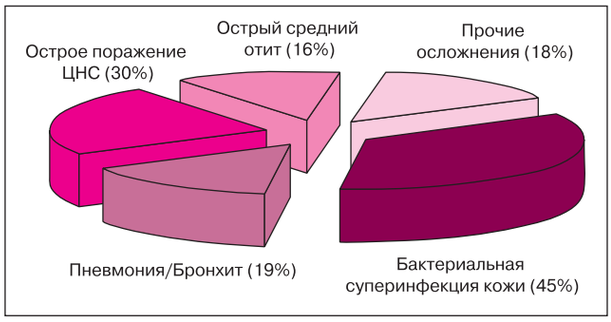
Следующие клинические ситуации являются особыми.

1. Ветряная оспа у пациентов с иммунодефицитным состоянием любого генеза, затрагивающим клеточное звено иммунитета. Это характерно для пациентов с острыми лейкозами, в посттрансплантационном периоде, получающих цитостатическую, системную глюкокортикостероидную или лучевую терапию, а также ВИЧ-инфицированных [22, 23].
2. Ветряная оспа у лиц с фоновыми хроническими заболеваниями — сахарным диабетом, бронхиальной астмой, экземой, хронической почечной недостаточностью, аутоиммунными болезнями, системными заболеваниями соединительной ткани [24].
3. Ветряная оспа у детей первого года жизни. В случае если высыпания у матери появились в сроки за 5 дней до родов — до 2 дней после родов, формируется синдром неонатальной ветряной оспы. Летальность в этом случае достигает 30% [25].
4. При инфицировании беременной на более ранних сроках гестации формируется синдром врожденной ветряной оспы, который характеризуется разнообразными клиническими проявлениями, включая мертворождения и аномалии развития. Кроме того, регистрируют хореоретиниты, мышечную атрофию, микроэнцефалию, энцефалиты, кортикарную атрофию. Летальность достигает 61% [7]. В частности, при инфицировании VZV беременной на сроке 13–20 нед лишь 2% беременностей заканчиваются родами жизнеспособного новорожденного [26].

Эпидемиология ветряной оспы в странах-партнерах

Эксперты стран-партнеров отмечают чрезвычайную актуальность ветряной оспы в государствах, которые они представляют.

Рис. 1. Структура осложнений ветряной оспы — все возрастные группы [21]



Примечание:
у некоторых пациентов отмечалось более одного осложнения.

Эпидемический процесс в странах-партнерах имеет общие черты:

- для эпидемического процесса ветряной оспы характерны сезонность: пик заболеваемости регистрируется зимой и весной;
- периодический подъем заболеваемости ветряной оспой регистрируется каждые 2–4 года; в целом эпидемический процесс ветряной оспы характерен для неуправляемой инфекции — ни в одной из стран-партнеров вакцинация против VZV не является универсальной [27];
- пик заболеваемости приходится на возрастную группу 3–6 лет, т.е. ветряная оспа остается преимущественно детской инфекцией, что характерно для стран умеренного климата; вместе с тем для Российской Федерации характерен рост заболеваемости среди взрослых;
- эксперты отмечают, что эпидемический процесс характеризуется вспышечной заболеваемостью, при этом вспышки регистрируются не только в организованных детских дошкольных и школьных коллективах, но и среди призывников, а также в ЛПУ (нозокомиальные вспышки);
- существенная часть тяжелых и осложненных случаев ветряной оспы регистрируется у лиц старше 14 лет; как правило, эти случаи приводят к госпитализации;
- в связи с отсутствием регистрации случаев опоясывающего лишая в ряде стран-партнеров не представляется возможным сравнить относительные и абсолютные показатели по данной форме VZV-инфекции; несмотря на то, что распространенность опоясывающего лишая существенно ниже по сравнению с ветряной оспой, экономическая значимость данной формы инфекции весьма значительна.

Представители ряда стран-партнеров отмечают, что эпидемиологические данные по заболеваемости ветряной оспой в одних странах могут быть неполными (Россия), в то время как в других странах официальная регистрация полностью отражает реальную эпидемическую картину (Республика Беларусь). Вместе с тем данные по смертности от ветряной оспы могут быть неполными, поскольку в качестве причины смерти регистрируются осложнения ветряной оспы, например пневмония (рис. 2, 3).

В целом, в России ежегодно регистрируется 500 000–700 000 случаев ветряной оспы ежегодно, более 50% всех случаев — среди детей 3–6 лет. За последние 5 лет заболеваемость среди лиц старше 14 лет возросла с 28 до 58 на 100 000 населения.

В Республике Беларусь в 2006 г. зарегистрировано 60 000 случаев ветряной оспы.

PF_3_2008_BLOK_COLL.qxd 17.06.2008 19:09 Page 9

Рис. 2. Заболеваемость ветряной оспой в России в 1955–2005 гг. (график воспроизводится с разрешения В.К. Таточенко)

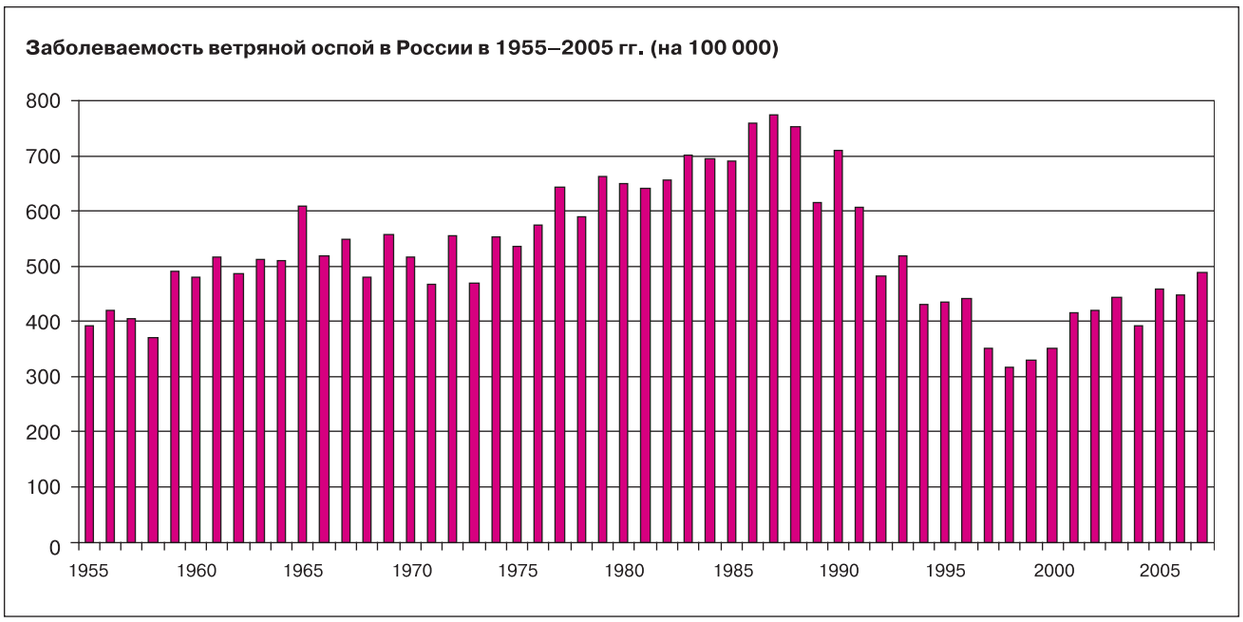
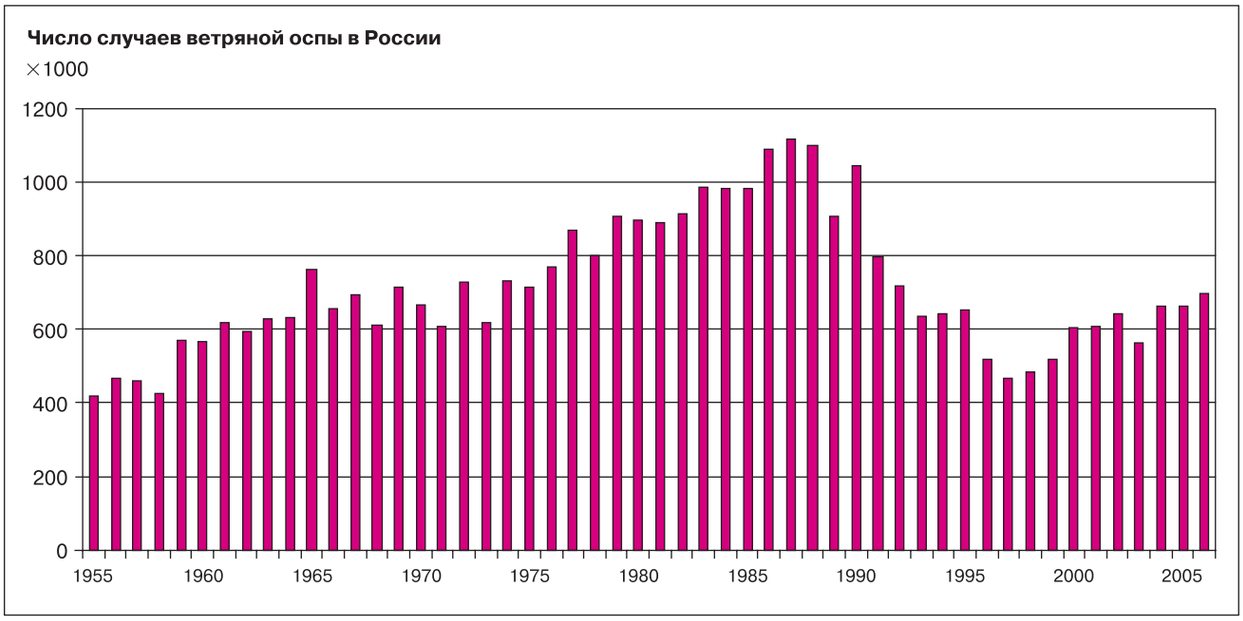


Рис. 3. Абсолютное число случаев заболевания ветряной оспой в России в 1955–2005 гг. (график воспроизводится с разрешения В.К. Таточенко)



В Республике Казахстан с 2004 г. наблюдается подъем заболеваемости ветряной оспой. При этом частота осложненного течения инфекции у детей весьма высока: 1 случай энцефалита регистрируется среди 10 000 пациентов с манифестной ветряной оспой (рис. 4).

В Украине в 2005–2006 гг. регистрировалось более 130 000 случаев ветряной оспы ежегодно.

При этом среди госпитализированных осложненное течение ветряной оспы достигало 20%, а летальность ветряной оспы — 0,5–1,3% (см. табл.).

В целом эксперты отмечают:

- VZV-инфекция является чрезвычайно острой проблемой;
- для верификации распространенности VZV среди подростков и взрослых необходимо проведение ограниченных сероэпидемиологических исследований;
- в ряде стран система регистрации заболеваемости различными формами VZV-инфекции нуждается в улучшении;
- имеющиеся эпидемические данные указывают на целесообразность выбора селективной стратегии вакцинопрофилактики в группах повышенного риска развития осложнений ветряной оспы и профессионального риска инфицирования, но не противоречат стратегии универсальной массовой вакцинации против VZV.

PF_3_2008_BLOK_COLL.qxd 17.06.2008 19:09 Page 10

Рис. 4. Заболеваемость и абсолютное число случаев ветряной оспы (в/о) в Республике Казахстан в 2000–2006 гг.
(график воспроизводится с разрешения Р.С. Идрисовой)

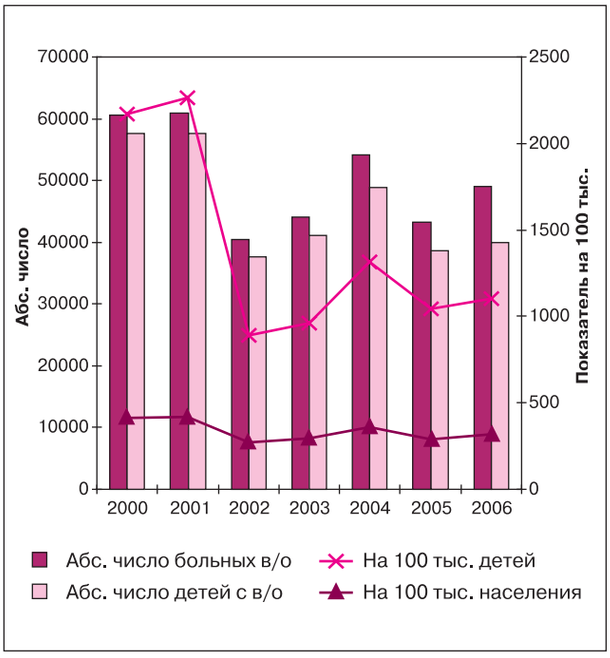


Таблица. Заболеваемость и абсолютное число случаев ветряной оспы в Украине в 2005–2006 гг.
(таблица воспроизводится с разрешения Л.И. Чернышовой)

Год	Абсолютное число	На 100 000 населения
2005	132 709	279,73
2006	135 701	288,11

Фармакоэкономические аспекты ветряной оспы в странах-партнерах

Наиболее разработана методология расчета ущерба от ветряной оспы в Российской Федерации. Экономический анализ, применяемый в России, имеет свои особенности, отличающие его от практики зарубежных стран:

- экономический анализ в России проводится не посредством оценки отдельных спорадических исследований, так как это целое научное направление, имеющее свою методологию (задачи и методы их решения);
- экономический анализ предусматривает использование широкого комплекса показателей — экономических, эпидемиологических, клинических, социальных, демографических;
- достаточно простой алгоритм получения показателей.

Принципиальные методические положения расчета экономического ущерба от инфекционных болезней в России:

- измеритель значимости — экономический ущерб, наносимый болезнью;
- для определения экономического ущерба необходимо было разработать подход, отличающийся простотой алгоритма, быстротой воспроизведения и имеющий всю необходимую, желательно официальную, информацию для выполнения расчетов в условиях практики;
- такой методический подход был создан в ЦНИИЭ (1970 г.) — это расчет всех показателей на один средний случай заболевания для совокупности заболевших и по контингентам; для получения величин на 1 средний взвешенный случай значения ущербов по контингентам взвешиваются согласно удельному весу контингентов в совокупности;
- в основе расчета затрат — кратность мероприятий на 1 случай;
- все расчеты должны вестись в среднем на 1 случай и по контингентам.

Перечень основных мероприятий, учитываемых при расчете экономического ущерба от ветряной оспы.

Лечебные мероприятия:

- госпитализация;
- санитарная транспортировка;
- амбулаторно-поликлиническая помощь (включая диспансерное наблюдение).

Противоэпидемические мероприятия в очаге:

- эпидемиологическое и санитарно-гигиеническое обследование;
- дезинфекция;
- лабораторное обследование;
- медицинское наблюдение;
- специфическая профилактика по эпидемическим показаниям;
- пособие по нетрудоспособности и ущерб производству.

Структура экономического ущерба на 1 случай ветряной оспы представлен на следующей диаграмме (рис. 5).

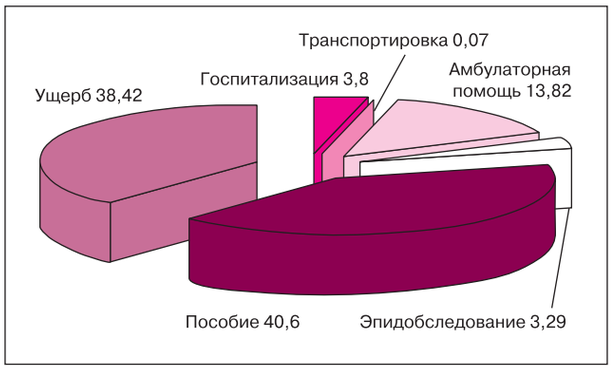
Около 80% ущерба составляют пособие по нетрудоспособности и ущерб производству в связи с уходом родителей за больным ребенком. В целом экономический ущерб от одного случая ветряной оспы в Российской Федерации в 2006 г. составил 4400 рублей или 185 долларов США по текущему курсу. В то же время экономический ущерб от одного случая ветряной оспы в Республике Беларусь составляет 45 долларов США. Экономический ущерб от ветряной оспы в странах-партнерах сопоставим с таковым в европейских странах. Например, в Великобритании в 1996 г. ущерб от 1 случая ветряной оспы составил 70–170 долларов США у детей и взрослых соответственно [28].

Учитывая уровень заболеваемости ветряной оспой, экономический ущерб от инфекции в Российской Федерации в 2006 г. превысил 3 млрд рублей (рис. 6).

Среди проанализированных инфекционных заболеваний только острые кишечные инфекции неустановленной этиологии наносят экономический ущерб экономике РФ больший, чем ветряная оспа.

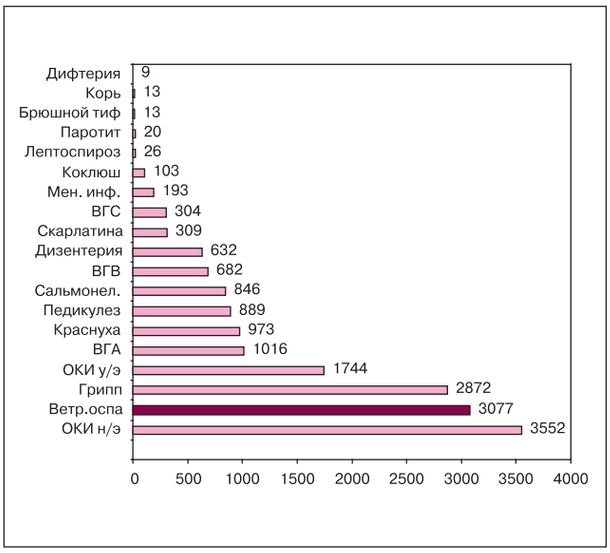
Таким образом, в странах-партнерах, в частности в России, создана оригинальная методология расчета экономического ущерба от ветряной оспы. Полученные данные говорят об экономической целесообразности универсальной вакцинации.

Рис. 5. Структура экономического ущерба, наносимого ветряной оспой в Российской Федерации в 2006 г. (в %)
(график воспроизводится с разрешения И.Л. Шаханиной)



PF_3_2008_BLOK_COLL.qxd 17.06.2008 19:09 Page 12

Рис. 6. Экономические потери от некоторых инфекционных болезней в Российской Федерации в 2006 г.
(график воспроизводится с разрешения И.Л. Шаханиной)



Профилактика ветряной оспы в группах повышенного риска осложненного течения заболевания

1. ВИЧ-позитивные дети 1–8 лет. ВИЧ-позитивные дети с уровнем CD 4+ лимфоцитов > 15% от возрастной нормы могут быть привиты против ветряной оспы. Ранее рекомендовалась вакцинация против ветряной оспы при уровне CD 4+ лимфоцитов > 25% от возрастной нормы. Ограниченные клинические данные показали, что иммунизация против VZV эффективна и безопасна при уровне CD 4+ лимфоцитов 15–24% от возрастной нормы [29]. Рекомендуется двукратная вакцинация с интервалом 3 мес под клиническим и лабораторным контролем.
2. ВИЧ-позитивные пациенты старше 8 лет прививаются против ветряной оспы при уровне CD 4+ лимфоцитов ⩾ 200 клеток/ мкл. двукратно с интервалом 3 мес. При этом иммуногенность и эффективность вакцинации у ВИЧ-позитивных пациентов старше 8 лет может быть ниже, чем у ВИЧ-позитивных детей 1–8 лет [30].
   При вакцинации ВИЧ-позитивных пациентов следует помнить о возможности выделения вакцинного штамма (*Oka*) у реципиентов вакцины, поэтому целесообразно ограничить контакты привитых и непривитых ВИЧ-позитивных пациентов.
3. Пациенты с онкогематологической патологией. Эксперты отмечают рост интенсивности курсов проводимой химиотерапии и иммуносупрессивной терапии, и более частый выбор этих методов, а также трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) в качестве основной терапевтической линии при некоторых нозологиях. Факторами риска развития VZV-инфекции являются:

- врожденные дефекты клеточного иммунитета;
- полихимиотерапия и радиотерапия;
- иммуноаблативная терапия;
- ТГСК (как комплекс компрометирующих факторов).

Принципы вакцинации онкогематологических пациентов против ветряной оспы [31]:

- начало вакцинации после подтверждения иммунокомпетентного статуса пациента;
- начало вакцинации не ранее 3–6 мес после окончания иммуносупрессивной терапии;
- вакцинация реципиентов гемопоэтических стволовых клеток не ранее 24 мес после ТГСК;
- вакцинация ближайшего серонегативного окружения пациента не позже 4 недель до начала химио/иммуносупрессивной терапии или > 6 недель до ТГСК.

4. Вакцинация пациентов, получающих системную терапию глюкокортикостероидами. Вакцинация против ветряной оспы возможна, если дозировка глюкокортикостероидов, которую получают пациенты, составляет менее 2 мг/кг массы тела или менее 20 мг в сут в перерасчете на преднизолон. Имеются клинические данные о том, что пациенты, получавшие дозы преднизолона, превышавшие 2 мг/кг массы тела или 20 мг в сут, успешно прививались против VZV [30]. В данном случае терапия стероидами прерывалась на 4 недели (1–2 недели до вакцинации, 2 недели после прививок).
5. Плановая вакцинация против ветряной оспы рекомендуется детям в закрытых детских коллективах.

Профилактика ветряной оспы у контактных пациентов группы повышенного риска осложненного течения заболевания

1. Иммунокомпрометированные пациенты имеют высокий риск тяжелых осложнений ветряной оспы. Клиническое состояние пациентов не всегда позволяет осуществить вакцинацию. В данной ситуации целесообразно вакцинировать в плановом порядке лиц из ближайшего окружения пациента, восприимчивых к VZV, а также медицинский персонал, восприимчивый к инфекции.
2. Вакцинация живыми вакцинами противопоказана беременным. Вместе с тем VZV может обусловить синдром врожденной ветряной оспы или неонатальную ветряную оспу. С целью профилактики данных состояний возможно применение двух подходов:

- плановая вакцинация женщин детородного возраста, восприимчивых к VZV, вне беременности с рекомендацией использовать контрацептивные средства в течение 1–3 мес после прививки;
- вакцинация лиц из семейного окружения беременной, восприимчивых к VZV, а также медицинский персонал, восприимчивый к инфекции и контактирующий с беременной и роженицей (на основании данных их анамнеза).

Следует подчеркнуть, что вакцинация против ветряной оспы вакциной на основе штамма *Oka* беременной или наступление беременности в течение 1–3 мес после введения вакцины не являются показанием к прерыванию беременности. Пациентка должна находиться под наблюдением акушера-гинеколога.

Результаты клинических исследований доказывают, что вакцинный штамм VZV *Oka* не выделяется с грудным молоком [32]. Поэтому грудное вскармливание не является противопоказанием к вакцинации против ветряной оспы в экстренной ситуации. В ряде индустриальных стран существует практика вакцинации против ветряной оспы после родов: восприимчивые к ветряной оспе родильницы получают первую дозу вакцины в роддоме перед выпиской, вторая доза вводится во время амбулаторного визита спустя 4–6 недель. Вакцинация должна сопровождаться рекомендацией о необходимости контрацепции. Тем не менее эксперты отмечают, что в инструкции по медицинскому применению вакцины для профилактики ветряной оспы на основе штамма *Oka* грудное вскармливание является противопоказанием для иммунизации.

Плановая вакцинопрофилактика ветряной оспы в профессиональных группах риска инфицирования и распространения VZV

Эксперты стран-партнеров рекомендуют плановую вакцинацию против ветряной оспы в следующих профессиональных группах:

- восприимчивый медицинский персонал, прежде всего контактирующий с пациентами из группы повышенного риска развития осложнений ветряной оспы — акушеры-гинекологи, онкологи, гематоонкологи и гематологи, инфекционисты [33];
- восприимчивые сотрудники образовательных учреждений — детских дошкольных учреждений, школ, центров развития и дневного пребывания, а также некоторые категории социальных работников и студенты средних специальных и высших учебных заведений, проживающие в общежитиях;
- восприимчивые призывники срочной службы, не имеющие в анамнезе указания на перенесенную ветряную оспу;
- эксперты допускают, что эпидемическая значимость некоторых других профессиональных групп — работников общественного транспорта, работников общественного питания и т.п., контактирующих с большим количеством населения, — может повыситься после дополнительного анализа.

Постэкспозиционная профилактика ветряной оспы

В настоящее время накоплены неопровержимые данные об эффективности постэкспозиционной профилактики ветряной оспы с помощью вакцины на основе штамма *Oka* [34]. При введении вакцины здоровым восприимчивым контактным по VZV лицам (детям, подросткам и взрослым) в течение 1–5 сут после контакта с возбудителем эффективность прививки в предотвращении ветряной оспы средней тяжести или тяжелой составила 94–100%. Существуют наблюдения, что двудозовая вакцинация при контроле вспышек среди детей в дошкольных учреждениях обеспечивает оптимальную защиту — вторая доза вводится спустя 3 мес после первой прививки [35]. Лица, которым противопоказана вакцинация против ветряной оспы, контактировавшие с источником инфекции, должны получить адекватную дозу специфического иммуноглобулина против вируса ветряной оспы (VZIG) в случае, если данный препарат зарегистрирован на территории страны-партнера. Эксперты отмечают, что пациент, получивший специфический VZIG, вновь становится восприимчивым к вирусу через 3–6 мес.

Подходы к универсальной вакцинации против ветряной оспы

В 1995–2005 гг. ряд стран (Канада, США, Уругвай, Германия, Катар, Корея, Тайвань, Австралия) и остров Сицилия ввели универсальную вакцинацию против ветряной оспы [30, 36–42].

Эффективность и безопасность универсальной массовой вакцинации (УМВ) всех восприимчивых детей с 9–12 мес жизни в ряде стран была доказана на практике [7].

Против универсальной массовой вакцинации от ветряной оспы выдвигается ряд возражений, основанных на ложных утверждениях. Наиболее часто встречающиеся из них вместе с ответами экспертов приведены ниже.

1. Ветряная оспа — неопасная инфекция.
   - **Нет!** Ветряная оспа — чрезвычайно опасное инфекционное заболевание, в том числе у исходно здоровых лиц; осложненное течение инфекции регистрируется у исходно здоровых пациентов, включая вторичные бактериальные поражения кожи, пневмонии и поражения ЦНС.
2. Введение прививок детям в 12 месяцев сдвинет заболеваемость на старшие возрастные группы.
   - **Нет**, т.к. мониторинг заболеваемости ветряной оспой в США после внедрения УМВ показал, что сдвига заболеваемости на старшие возраста не выявлено;
   - заболеваемость ветряной оспой снизилась во всех возрастных группах [43, 44];
   - потенциальный сдвиг минимизирован селективными программами иммунизации и одновременным введением с вакциной против кори, краснухи и эпидемического паротита и повышением комплаентности при использовании тетравалентной вакцины [39].
3. С введением прививок возрастет риск развития опоясывающего лишая.
   - **Нет**, т.к. отсутствует рост заболеваемости опоясывающим лишаем во всех возрастных группах за период наблюдения в странах, где была введена универсальная массовая вакцинация против ветряной оспы;
   - заболеваемость опоясывающим лишаем постоянна за период анализа в 1992–2002 гг. [45–47].

Заключение

Эксперты стран-партнеров отмечают, что ветряная оспа представляет собой острую проблему, в том числе и в экономическом аспекте. Появление в арсенале систем здравоохранения России, Казахстана, Украины и Республики Беларусь живой аттенуированной вакцины для профилактики VZV-инфекции на основе штамма *Oka* открывает новые возможности профилактики ветряной оспы.

Имеются обширные данные, свидетельствующие об иммуногенности, профилактической эффективности, низкой реактогенности вакцины на основе штамма *Oka* у здоровых восприимчивых детей, подростков и взрослых. Кроме того, при соблюдении определенных правил вакцина показана для применения в группах иммунокомпрометированных пациентов.

Накопленный опыт использования профилактических вакцин против ветряной оспы в мире позволяет применить 3 стратегии профилактики, кроме того, возможно сочетание стратегий:

1. Селективная вакцинация пациентов из групп повышенного риска осложненного течения ветряной оспы, представителей профессиональных групп, семейного окружения иммунокомпрометированных пациентов и беременных. Данная стратегия не повлияет на общую заболеваемость ветряной оспой, не затронет формирование коллективного иммунитета, не снизит экономическое бремя инфекции, но защитит наиболее уязвимые группы пациентов.
2. Постэкспозиционная профилактика — вакцинация контактных лиц в очаге позволит осуществить контроль над вспышечной заболеваемостью, прежде всего в организованных детских коллективах. Представляется целесообразным создавать резервные запасы вакцины для контроля вспышек в преддверие сезонного подъема в территориях/ регионах, максимально приблизив вакцину к потенциальным реципиентам. Данная стратегия также не повлияет на развитие эпидемического процесса и экономическое бремя инфекции, но позволит осуществить оперативный контроль вспышечной заболеваемости.
3. Универсальная вакцинация всех восприимчивых детей с 12 месяцев жизни, используя двудозовую схему вакцинации. В стратегической перспективе именно универсальная вакцинация сможет дать экономические выгоды не только конкретному пациенту из группы риска, но и популяции в целом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ono E. et al. World Congress for Pediatric Infectious diseases, Santiago, Chile, 19–29. November 2002. Abstract.
2. Gelb L.D. Varicella zoster virus. In: Fields BN, Knipe DM, Chanok RM et al. (eds.) Virology.2d Edition. — New York: Raven Press, 1990. — P. 2011–2054.
3. Davison A.J., Scott J.E. The complete DNA sequence of varicella-zoster virus // J. Gen. Vir. — 1986. — № 67. — P. 1759–1816.
4. Grose C. Glycoproteins encoded by varicella-zoster virus: biosynthesis, phosphorilation and intracellular trafficking // Ann. Rev. Microbiol. — 1990. — № 44. — P. 59–80.
5. Takahashi M., Okuno Y., Otsuka T. et al. Development of a live attenuated varicella vaccine // Biken J. — 1975. — № 18. — P. 25–33.
6. Gomi Y., Imagawa T., Takahashi M., Yamanishi K. Oka varicella strain is distinguishable from its parental virus in DNA sequence of open reading frame 62 and its transactivation activity // J. Med. Virol. — 2000. — № 61. — P. 497–503.
7. Gershon A.A. Varicella-zoster virus: prospects for control // Adv. Pediatr. Infect. Dis. — 1995. — № 10. — P. 93–124.
8. Brunell P.A. Transmission of chickenpox in a school setting prior to the observed exanthema // Am. J. Dis. Child. — 1989. — № 143. — P. 1451–1452.
9. Grose C.H. Variation on a theme by Fenner // Pediatrics. — 1981. — № 68. — P. 735–737.
10. Konopchak C., Graham G., Palmer J. et al. Investigation of varicella zoster virus infection by polymerase chain reaction in the immunocompetent host with acute varicella // J. Infect. Dis. — 1991. — № 163. — P. 1016–1022.
11. Croen K.D., Ostrove J.M., Dragovic L.J. et al. Patterns of gene expression and sites of latency in human nerve ganglia are different for varicella-zoster and herpes simplex viruses // Proc. Natl. Acad. Sci USA. — 1988. — V. 85, № 24. — P. 9773–9777.
12. Stevens D.A., Ferrington R.A., Jorgan G.W., Merigan T.C. Cellular events in zoster vesicles: relation to clinical course and immune parameters // J. Infect. Dis. — 1975. — № 131. — P. 509–515.
13. Arvin A.M., Gershon A. Live attenuated varicella vaccine // Ann. Rev. Microbiology. — 1996. — № 50. — P. 59–100.
14. Kamiya H., Starr S., Arbeter A., Plotkin S. Antibody dependent cell mediated cytotoxicity against varicella-zoster virus infected targets // Infect. Immun. — 1982. — № 38. — P. 554–557.
15. Arvin A.M. Varicella-zoster virus. In Fields BN (ed) Virology. — New York Raven Press, 1995. — P. 2547–2586.
16. Hayward A., Levin M., Wolf W. et al. Varicella-zoster virus specific immunity after herpes zoster // J. Infect. Dis. — 1991. — № 163. — P. 873–875.
17. Baba K., Yabuuchi H., Takahashi M. et al. Seroepidemiological behavior of varicella zoster virus infection in a semiclosed community after introduction of VZV vaccine // J. Pediatr. — 1984. — № 105. — P. 712–716.
18. Sundqvist V-A, Linde A., Wahren B. Virus-specific immunoglobulin G subclasses in herpes simplex and varicella-zoster virus infections // J. Clin. Microbiol. — 1984. — № 20. — P. 94–98.
19. Galil K., Brown C., Lin F. et al. Hospitalization for Varicella in the United States, 1988 to 1999 // Pediatr. Infect. Dis. J. — 2002. — № 21. — P. 931–935.
20. Boelle P.Y., Hanslik T. Varicella in non-immune persons: hospitalization and mortality rates // Epidemiol. Infect. — 2002. — № 129. — P. 599–602.
21. Banz K., Wagenpfeil S., Neiss A. et al. The burden of varicella in Germany: potential risks and economic impact // Eur. J. Health Econom. — 2004. — № 5. — P. 546–553.
22. Gershon A.A., Silverstein S. Varicella-zoster virus. In: Richman D., Whitley R., HaydenF. (eds.). Clinical virology. — Washington DC, ASM Press, 2002. — P. 413–432.
23. Jura E., Chadwik E., Josephs S.H. et al. Varicella-zoster virus infections in children infected with human immunodeficiency virus // Pediatr. Infect. Dis. J. — 1989. — № 8. — P. 586–590.
24. Rusthoven J.J. The risk of varicella-zoster infections in different patient populations: a critical review // Transfus. Med. Rev. — 1994. — № 8. — P. 96–116.
25. Nathwani D., Maclean A., Conway S., Carrington D. Varicella infections in pregnancy and the newborn. A review prepared for the UK Advisory Group on chickenpox on behalf of the British Society for the study of infection // J. Infect. — 1998. — № 36 (Suppl. 1). — P. 59–71.
26. Enders G., Miller E., Cradock-Watson J. et al. Consequences of varicella and herpes zoster in pregnancy: prospective study of 1739 cases // Lancet. — 1994. — № 343. — P. 1548–1551.
27. Olsen L.F., Truty G.L., Schaffer W.M. Oscillations and chaos in epidemics: a nonlinear dynamic study of six childhood diseases in Copenhagen, Denmark // Theor. Popul. Biol. — 1988. — № 33. — P. 344–370.
28. Brisson M., Edmunds W.J. Varicella vaccination in England and Wales: cost-utility analysis // Arch. Dis. Child. — 2003. — № 88. — P. 862–869.
29. Levin M.J., Gershon A.A., Weinberg A. et al. Pediatric AIDS Clinical Trials Group, 265 team. Administration of live varicella vaccine to HIV-infected children with current or past significant depression of CD4 (+) T-cells // J. Infect. Dis. — 2006. — № 194. — P. 247–255.
30. Prevention of varicella. Recommendations of the advisory Committee on immunization practices (ACIP). MMWR 56 (RR-4). — 2007. — P. 24–26.
31. Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoetic steam cells transplant recipients. MMWR 49 (RR-10). — 2000. — P. 1–128.
32. Bohle K. et al. Postpartum varicella vaccination. Is the vaccine virus excreted in breast milk? // Obstet Gynecol. — 2003. — V. 102, № 5. — P. 970–977.
33. Editorial. Varicella vaccination for health care workers is beneficial to patients and staff // BMJ. — 2005. — № 330. — P. 80.
34. Hall S., Galil K., Seward J. and Warson B. The use of school-based vaccination to control varicella outbreaks in two schools // Pediatrics. — 2000. — № 105. — P. 17–20.
35. Ferson M.J. Varicella vaccine in post-exposure prophylaxis // Commun. Dis. Intell. — 2001. — № 25. — P. 13–15.
36. CDC, department of health Taiwan. Available from: http://203.65.72.83/En/di/ShowPublication.ASP?RecNo=480#Varicella [Accessed March 2008].
37. Cirimina S., Pinella V., Lacono F. Coverage survey of the Sicilian population following the introduction of universal mass vaccination. 22nd annual meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID). — Tampere, Finland, 26–28 May, 2004.
38. Macartney K.K., Beutels P., McIntyre P. and Burgess M.A. Varicella vaccination in Australia // J. Paediatr. Child Health. — 2005. — № 41. — P. 544–552.
39. NACI. National Advisory Committee on Immunization (NACI) update on varicella // Can. Commun. Dis. Rep. — 2004. — № 30. — P. 1–26.
40. Quian D.J., Romero C., Dall Orso P. et al. Resultados de la vacunacion universal a ninos de un ano con vacuna de varicela en Montevideo, Uruguay // Arch. Perdatr. Urug. — 2003. — № 74. — P. 259–267.
41. Robert Koch-Institut. Empfehlungen der Standigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut /Stand: Juli 2004 // Epidemiologisches Bulletin. — 2004. — № 30. — P. 235–250.
42. WHO. Available from: http://www.who.int/immunization_monitoring/en/globalsummary/ScheduleResult.cfm [Accessed March 2008].
43. Hambleton S., Gershon A.A. The impact of varicella vaccination in the United States // Semin. Pediatr. Infect. Dis. — 2005. — № 16. — P. 38–43.
44. Seward J.F., Watson B.M., Peterson C.L. et al. Varicella disease after introduction of varicella vaccine in the United States, 1995–2000 // JAMA. — 2002. — № 287. — P. 606–611.
45. Seward J.F., Jumaan A.O., Galil K. Varicella vaccine and shingles // JAMA. — 2002. — № 287. — P. 2211–2212.
46. Brisson M., Gay N.J., Edmunds W.J. et al. Exposure to varicella boosts immunity to herpes-zoster: implications for mass vaccination against chickenpox // Vaccine. — 2002. — № 20. — P. 2500–2507.
47. Jumaan A.O., Yu O., Jackson L.A. et al. Incidence of herpes zoster, before and after varicella-vaccination-associated decreases in the incidence of varicella, 1992–2002 // J. Infect. Dis. — 2005. — V. 191, № 2. — P. 1999–2001.