

**МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РЕСПУБЛИКИ АРМЕНИЯ
ЕРЕВАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
им.М.ГЕРАЦИ**

БАДАЛЯН АРМАН РОБЕРТОВИЧ

**ОЦЕНКА ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЙ СИТУАЦИИ ПО ОСТРЫМ ВЯЛЫМ
ПАРАЛИЧАМ В АРМЕНИИ НА ЭТАПЕ ЛИКВИДАЦИИ ПОЛИОМИЕЛИТА**

**Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальности 14.00.16 "Эпидемиология"**

**Научный руководитель
доктор медицинских наук,
А.С. ОГАНЕСЯН**

Ереван – 2016

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	3
ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ НАДЗОР ЗА ПОЛИОМИЕЛИТОМ И ОСТРЫМИ ВЯЛЫМИ ПАРАЛИЧАМИ НА ЭТАПЕ ЛИКВИДАЦИИ ИНФЕКЦИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	10
1.1. Эпидемиологическая ситуация в мире по полиомиелиту и острым вялым параличам	10
1.2. Современные аспекты иммунопрофилактики против полиомиелита	26
1.3. Роль и значимость отдельных разновидностей энтеровирусной патологии	30
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	37
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	
ГЛАВА 3. ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО НАДЗОРА ЗА ПОЛИОМИЕЛИТОМ И ОСТРЫМИ ВЯЛЫМИ ПАРАЛИЧАМИ В АРМЕНИИ	46
ГЛАВА 4. ИММУНОПРОФИЛАКТИКА ПОЛИОМИЕЛИТА В АРМЕНИИ ЗА 2003-2013гг.	72
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	90
ВЫВОДЫ	97
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	99
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	100

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АКДС	Адсорбированная коклюшно-дифтерийно-столбнячная вакцина
------	---

ВАПП	Вакцино-ассоциированный паралитический полиомиелит
ВАЗ	Всемирная Ассамблея Здравоохранения
ВОЗ	Всемирная Организация Здравоохранения
ГАВИ	Глобальный альянс по вакцинам и иммунизации
ГБ	Гепатит Б
ГИЛП	Глобальная инициатива по ликвидации полиомиелита
ГЛПС	Глобальная лабораторная сеть по полиомиелиту
ДПВ	Дикий полиовирус
ИПВ	Инактивированная полиомиелитная вакцина
КМС	Костно-мышечная система
МЕКАКАР	Координируемые усилия по ликвидации полиомиелита в странах Средиземноморья, Закавказья и в Республиках Центральной Азии
МКБ-10	Международная классификация болезней, 10-го пересмотра
НПКВ	Неполный курс вакцинации
НПО	Неправительственные организации
НПЭВ	Неполиомиелитные энтеровирусы
НСК	Национальный Сертификационный Комитет
НСС	Национальная Статистическая Служба
НЦКПЗ	Национальный Центр по контролю и профилактике заболеваний
ОВП	Острый вялый паралич
ООН	Организация Объединенных Наций

ОПВ	Оральная полиомиелитная вакцина
ПКО	Повторный клинический осмотр
РПИ	Расширенная Программа Иммунизации
СМ	Серозный менингит
СМИ	Средства массовой информации
СПЗ	Сепсис-подобное заболевание
ХИБ	Гемофильная инфекция типа Б
цВРПВ	Циркулирующий вакцинно-родственный полиовирус
цПВВП	Циркулирующий полиовирус вакцинного происхождения
ЦКПЗ	Центры по контролю и профилактике заболеваний
ЭВ	Энтеровирусная инфекция
ЮНИСЕФ	Детский Фонд Организации Объединенных Наций
CDC	Центры по контролю и профилактике заболеваний
ЕСНО	Кишечные цитопатогенные человеческие вирусы-сиротки
MMWR	Еженедельный отчет о заболеваемости и смертности
UNICEF	Детский Фонд Организации Объединенных Наций
WHO	Всемирная Организация Здравоохранения

ВВЕДЕНИЕ

«Полиомиелит – острая общелихорадочная болезнь вирусной этиологии с фекально-оральным механизмом передачи возбудителя, характеризующаяся разнообразием клинических форм от abortивных до паралитических,

сопровождающихся преимущественным поражением серого вещества спинного мозга» (Черкасский Б.Л., 2002). Полиомиелит относится к числу инфекционных болезней, который планируется ликвидировать в ближайшие годы, и является одним из показательных заболеваний, неоспоримо доказывающих роль человеческого фактора в плане контроля и профилактики инфекционных заболеваний.

В 1974г. Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ) начала осуществление Расширенной Программы Иммунизации (РПИ) с целью резкого сокращения заболеваемости основными детскими инфекциями, в том числе и полиомиелитом (WHO, Official Records, No.217, 1974).

Создание эффективных вакцин против полиомиелита, особенно, живой, позволило Всемирной Ассамблее Здравоохранения (ВАЗ) в мае 1988г. принять решение о глобальной ликвидации полиомиелита в мире (WHA, 41.28, 1988). В этот период заболевание полиомиелитом регистрировалось в 125 странах мира, количество случаев которых доходило до 350000 тыс. ежегодно (CDC, Update on Vaccine-Derived Polioviruses, MMWR, 2009, 58(36)). Изначально ВАЗ планировала ликвидировать полиомиелит к 2000г. (Henderson R., 1989), но к указанному сроку, заболевание удалось ликвидировать в трех регионах мира: американском (сертифицирован как свободный от полиомиелита в 1994г.), западно-тихоокеанском (2000г.) и европейском (2002г.) (WHO, Poliomyelitis fact sheet, 2014). В то же время в мире эндемичными по полиомиелиту оставались 6 стран: Афганистан, Пакистан, Нигерия, Индия, Нигер, Египет, в которых число зарегистрированных случаев полиомиелита было 682 (CDC, Brief Report., MMWR, 53(05), 2004).

Важнейшим достижением вышеуказанных решений явилось вытеснение циркуляции дикого полиовируса 2-го типа, последний случай которого был зарегистрирован в октябре 1999г. в Индии (Daniel Salas-Peraza et al., 2010). В этой связи срок ликвидации полиомиелита был продлен до 2005г., в течение которого вирус был ликвидирован в Нигере и Египте к 2005г. (Progress towards., WER, No81, 2006). В дальнейшем исполнительный комитет ВОЗ

выступил с призывом создания новой стратегии завершения ликвидации полиомиелита (май 2008г.). Был принят новый стратегический план Глобальной инициативы по ликвидации полиомиелита (ГИЛП) на 2010-2012гг. (WHO, Action to stop polio now, 2012), в основе которого лежал весь накопленный практический опыт осуществления ГИЛП. Основными стратегическими целями плана были: прекращение циркуляции дикого полиовируса в Азии, Африке, усиление глобального эпиднадзора и ответных действий на те или иные вспышки полиомиелита, а также укрепление вакцинопрофилактики. В результате имплементации программы, регистрируемая заболеваемость снизилась на 50%, а одна из эндемичных стран, такая как Индия, в 2014г. была сертифицирована, как страна свободная от полиомиелита (WHO, Action to stop polio now, 2012; Sheldrick M., 2014). Осуществленный план стал критическим для создания Стратегии Завершающей Фазы Ликвидации Полиомиелита на 2013-2018гг. (The Lancet, 2013; WHO, Polio Eradication., 2013; The Henry J. Kaiser Family Foundation, 2014). В настоящее время 3 страны в мире остаются эндемичными по полиомиелиту. Это Афганистан, Пакистан и Нигерия (Progress towards., WER, No51-52, 2013; Progress towards., WER, No47, 2013; Progress towards., WER, No43, 2013), а также страны с рециркуляцией вируса, такие как Камерун, Эфиопия, Кения, Сомали, Сирия, Нигер и Чад (Global Polio Eradication Initiative: 8th meeting of the Independent Board, 2013; Poliomyelitis, Somalia and Kenya, WER, No24, 2013; Poliomyelitis, Somalia and Kenya, WER, No33, 2013). Согласно данным оценки, проведенной Независимым Советом по Мониторингу ГИЛП, в настоящее время эпидемиологическая ситуация по полиомиелиту в мире ухудшается (Independent Monitoring Board of GPEI, 2014).

В Армении последний случай полиомиелита был зарегистрирован в 1995г. С тех пор, не было зарегистрировано ни одного случая полиомиелита, вызванного диким штаммом полиовируса. С 1996г. на территории республики внедрен эпидемиологический надзор за острыми вялыми параличами (ОВП).

Начиная с 1995г., ВОЗ при поддержке Центра по Контролю и Профилактике Заболеваний (ЦКПЗ), детского фонда Организации Объединенных Наций (ООН) (UNICEF) и Rotary International, инициировала операцию МЕКАКАР (координируемые усилия по ликвидации полиомиелита в странах Средиземноморья, Закавказья и в Республиках Центральной Азии) (Polionews, issue 6, 1999). В операциях МЕКАКАР Республика Армения участвовала с 1995 по 1998г. (ՀՀ ԱՆ 1275-Ա հրաժաշակ, 2008; Операция МЕКАКАР, 2001; Մեկ քիշի յն Ա.Մ. և այլ լ., 2005). Ежегодно в два этапа весной и осенью двукратно 170-320 тыс. детей в возрасте до 5 лет дополнительно вакцинировались против полиомиелита. Операция проводилась на территории всей республики. Благодаря её успешному проведению начиная с 1996г. в республике не регистрируются случаи полиомиелита. Согласно резолюции ВОЗ, в июне 2002г. Республика Армения была сертифицирована как страна, свободная от полиомиелита (Europe Archive, 2002).

Эффективный эпидемиологический надзор и высокий уровень охвата прививками являются основными мероприятиями для поддержания статуса территории, свободной от полиомиелита (Grassly N. C., 2013).

Выявление случаев ОВП, поддержание высокого уровня охвата детей плановыми прививками полиовирусной вакциной, а также своевременное оповещение завозных случаев полиовируса из эндемичных территорий, является критерием для подтверждения факта элиминации индигенных (местных) случаев болезни и прекращения циркуляции дикого полиовируса.

Целью настоящей работы является изучение и оценка эпидемиологической обстановки по острым вялым параличам в Армении на этапе ликвидации полиомиелита.

Задачи исследования.

В соответствии с целью исследования в работе поставлены следующие задачи:

1. Провести анализ качества и эффективности эпидемиологического надзора за полиомиелитом, ОВП и другими инфекциями энтеровирусной этиологии на территории РА и оценить целевые критерии эпидемиологического надзора за ОВП.

2. Провести анализ результатов вирусологических исследований больных острыми вялыми параличами, контактировавших и детей группы риска в Армении.

3. Изучить распространенность и поло-возрастное распределение неполиомиелитных ОВП среди детей до 15 лет.

4. Провести сравнительный анализ выявляемости ОВП после усиления надзора по эпидемиологическим показателям.

5. Обосновать целесообразность осуществления надзора за циркуляцией энтеровирусов в объектах внешней среды на территории Армении.

6. Изучить принципы и направления организации иммунопрофилактики полиомиелита.

Научная новизна

- Впервые в Армении проведены комплексные эпидемиологические исследования основных тенденций и проблем по ОВП на этапе ликвидации полиомиелита.

- Изучена распространенность и основные закономерности половозрастной структуры ОВП.

- На основании проведенного эпидемиологического анализа научно обосновано введение усовершенствованной системы надзора за ОВП и энтеровирусами в целом.

- Разработаны основные принципы и направления дальнейших возможных сценариев развития организации иммунопрофилактики полиомиелита в связи с переходом на инактивированную вакцину.

Практическая значимость

1. Результаты комплексного эпидемиологического исследования явились научной основой для разработки стратегии усовершенствования эффективного эпидемиологического надзора за полиомиелитом и ОВП.

2. Предложенная математическая модель определения вероятности возникновения вакцино-ассоциированного паралитического полиомиелита может послужить обоснованием дальнейшего прогнозирования неблагоприятных последствий вакцинации как для управляемых, так и других инфекционных заболеваний.

3. На основании проведенного исследования разработана методика математической модели для определения ретроспективной и проспективной вероятности возникновения случаев ОВП, что может послужить методологической основой для разработки национальных руководств по иммунопрофилактике.

4. Проведенные финансовые расчеты по приобретению вакцинных препаратов против полиомиелита могут быть использованы имплементаторами национальной программы иммунизации в Армении.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Целевые критерии эпидемиологического надзора за полиомиелитом, острыми вялыми параличами и энтеровирусными инфекциями в Армении в целом соответствуют стандартам ВОЗ.

2. Выявление циркуляции неполиомиелитных энтеровирусов и вакцинных штаммов полиомиелита среди больных острыми вялыми параличами, контактировавших и воспитанников домов ребенка.

3. Изучение распространенности и поло-возрастного распределения больных острыми вялыми параличами среди детей до 15 лет по всем марзам Армении и в г.Ереване.

4. Ретроспективный эпидемиологический анализ случаев острых вялых параличей выявил достоверное повышение последних, после усиления эпидемиологического надзора.

5. Научное обоснование усиления эпидемиологического надзора за циркуляцией энтеровирусов в объектах внешней среды и возможные направления организации иммунопрофилактики полиомиелита, в связи с переходом на инактивированную полиомиелитную вакцину.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

ГЛАВА 1. ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ НАДЗОР ЗА ПОЛИОМИЕЛИТОМ И ОСТРЫМИ ВЯЛЫМИ ПАРАЛИЧАМИ НА ЭТАПЕ ЛИКВИДАЦИИ ИНФЕКЦИИ.

1.1. Эпидемиологическая ситуация в мире по полиомиелиту и острым вялым параличам

В мае 1988г. Всемирная Ассамблея Здравоохранения приняла решение о глобальной ликвидации полиомиелита в мире (WHA, 41.28, 1988). Следствием данного решения явилось снижение заболеваемости полиомиелитом на 99% и вытеснение циркуляции одного из трех серотипов возбудителя дикого полиовируса (WHO, Poliomyelitis fact sheet, 2014).

Однако для поддержания достигнутого статуса было необходимо проведение ряда дополнительных кампаний по иммунизации. В начале 1997 г. около 60 млн детей в возрасте до 5 лет в странах Среднего Востока, Кавказа, Центральной Азии и России получили 2-х кратные дополнительные прививки против полиомиелита, а в регионах высокого риска передачи инфекции дополнительные кампании проводились вплоть до 2002г. (ВОЗ, Полиомиелит, начало конца, 1997; Национальная документация для сертификации ликвидации полиомиелита, 2002г).

В 2007г. на годовой сессии Сертификационного комитета ВОЗ по ликвидации полиомиелита (WHO, Euro Polio Page, 2007), несмотря на значительные достижения проведенных дополнительных кампаний по иммунизации против полиомиелита было документировано, что все еще

сохраняется риск завоза полиовируса на свободные территории. Так, только за 2005 и 2006гг. в мире было зарегистрировано 1979 и 1997 случаев полиомиелита соответственно (Бичурина М.А. и др., 2011). В 2005г. был зарегистрирован перенос вируса из одного континента в другой, в частности, из Индии в Анголу (WHO, Polio Lab Network Quarterly Update 2006; CDC, Wild Poliovirus Type 1, MMWR, 2009, 58(14)). Между странами членами Европейского бюро ВОЗ, которая включает 51 страну, в том числе и Армению, в 2008 году было подписано соглашение о сотрудничестве, согласно которому страны-участники обязуются участвовать в операции МЕКАКАР, для предотвращения завоза инфекции на территории, свободные от полиомиелита (ՀՀ ԱՆ 1275-Ա հրահանվ, 2008). Армения также входила в число стран, где имелся высокий риск завоза инфекции, наряду с Грузией, Азербайджаном, Боснией и Герцеговиной, Россией, Таджикистаном и Турцией, с большинством из которых наша республика находится в тесном социально-экономическом сотрудничестве (WHO, 22nd meeting, 2009). В результате проведенной двухэтапной кампании массовой иммунизации против полиомиелита в Армении в сентябре и октябре 2008г, уровень охвата прививками на первом этапе составил 97.7%, что на 2.7% выше целевого уровня (95%), на втором этапе уровень охвата составил 90.7%, поскольку Лорийский марз не был вовлечен во второй этап кампании, в связи с напряженной эпидемиологической ситуацией по кишечным инфекциям. Общий уровень, охвата прививками после завершения второго этапа кампании в десяти марзах и в г.Ереване составил 97-100%.

Согласно данным литературы и официальной статистике ВОЗ в 2007 году в мире наблюдались тенденции незначительного снижения заболеваемости полиомиелитом: всего было зарегистрировано 1315 случаев в 12 странах (Lite J., 2009; Performance of AFP, WER, No47, 2008; Performance of AFP, WER, No36, 2008), одновременно уменьшилось количество эндемичных стран (Афганистан, Пакистан, Нигерия и Индия) по сравнению с 2006 годом. В 2008

и 2009гг. количество выявленных случаев полиомиелита в мире было стабильным и составило 1651 и 1604 случаев, соответственно (CDC, Update on VDPV, MMWR 2009, 58(36); Progress towards., WER, No20, 2011).

По данным ВОЗ только за 2011 и 2012гг. было зарегистрировано 650 и 223 случаев полиомиелита, соответственно (Progress towards., WER, No18, 2013; Performance of AFP., WER, No16, 2013), а к концу 2012г. общее число выявленных случаев полиомиелита во всем мире сократилось на 66% по сравнению с 2011г. В трех из четырех стран, где возобновилась передача дикого полиовируса, в 2012г. не было зарегистрировано ни одного случая полиомиелита (Ангола, Демократическая Республика Конго и Судан). Исходя из этого, базируясь на имеющихся успехах (78% населения свободно от полиомиелита), ВАЗ разработала Стратегический план ликвидации полиомиелита и осуществления завершающего этапа в 2013-2018гг. (Maurice J., 2014; The Henry J. Kaiser Family Foundation 2014, WHA, 2012). План предусматривает проведение параллельных мероприятий по ликвидации дикого полиовируса полиомиелита и элиминации циркулирующих вакцинно-родственных полиовирусов (цВРПВ), с предоставлением медико-санитарных услуг наиболее уязвимым детям в мире.

Следует отметить, что эпидемиологическая обстановка в мире по полиомиелиту ухудшилась в 2013 г. По сравнению с 2012 годом, в 2013 году было регистрировано 416 случаев полиомиелита, что на 86% больше по сравнению с 2012 годом, когда было зарегистрировано 223 случая (Пакистан, Афганистан, Нигерия, Нигер, Чад) (Progress towards., WER, No.22, 2014). В 2013 году случаи полиомиелита были зарегистрированы в 8 странах мира, из них в 3 – эндемичных (Афганистан, Пакистан, Нигерия) и в 5 странах, где возникла вспышка заболеваемости после завоза вируса (Камерун, Эфиопия, Кения, Сомали, Сирия). Во всех 8 странах циркулировал только первый тип дикого полиовируса (ДП1) (Kelly J., 2014). В связи со сложившимся тяжелым военным положением в Сирии, эпидемиологическая ситуация по

инфекционным заболеваниям, включая полиомиелит, ухудшилась. По данным ВОЗ (WHO, Polio Eradication Initiatives, Syrian Arabic Republic, 2015), только уровень охвата вакцинацией против полиомиелита в 2012г. снизился с 99% до 68%, по сравнению с предвоенным периодом, и это в той стране, где случаи полиомиелита не регистрировались с 1995г. В настоящее время в Сирии, начиная с 2013 г., Центрами по контролю и профилактике заболеваний (ЦКПЗ, США) были подтверждены 35 случаев полиомиелита (Performance of AFP, WER, No48, 2014). Согласно данным Т. Root (2014), в ответ на это ВОЗ, при поддержке детского фонда ООН (UNICEF) инициировала массовую кампанию по вакцинации против полиомиелита, и на январь 2013г. было привито 1,4 млн детей во всех 14 административно-территориальных единицах Сирии.

Политизация антиполиомиелитной кампании в Пакистане и Афганистане задерживает и приостанавливает усилия ВОЗ в борьбе с эпидемией полиомиелита, вплоть до гибели участников массовых кампаний (Menon M., 2014; Javaid A., 2013), включая волонтеров, а также полицейских, обеспечивающих охрану. Отмеченное выше, в мировом масштабе негативно отражается на всей программе глобальной ликвидации полиомиелита. Только в Пакистане за 2013г. было зарегистрировано 83 подтвержденных случаев полиомиелита. Одним из ответных действий, по снижению угроз со стороны различных политических течений и увеличению эффективности кампаний по иммунизации, 16 мая 2014г. было принято решение Администрации США о невовлечении работников вакцинальных кампаний в те или иные разведовательные операции (Monaco L.O., 2014).

27 июля 1997г. по приказу министра здравоохранения РА был создан национальный сертификационный комитет (НСК) по ликвидации полиомиелита в Республике Армения. В состав комитета входят ведущие специалисты: ученые в области эпидемиологии, педиатрии и детской неврологии, представляющие различные учреждения.

Согласно заключению национального сертификационного комитета по ликвидации полиомиелита в Республике Армения за 2000г., последние эпидемические вспышки полиомиелита в Армении были зарегистрированы в 1975 и 1990 годах, когда было выявлено 16 и 12 случаев заболевания, а показатели заболеваемости на 100 тыс. населения составляли 0.5 и 0.4 (Заключение НСК, 2000). В межэпидемический период ежегодно регистрировалось от 1 до 5 случаев заболевания, а показатели колебались в пределах 0.02-0.16 на 100 тыс. населения. В основном, случаи заболевания регистрировались среди детей первых 3-х лет жизни (89%), из них 55,5% составляли дети от 3 месяцев до 1 года жизни.

Доминирующую роль в этиологии полиомиелита принадлежала 1-му типу полиовируса (80%). Однако, в период с 1990 по 1993 годы в Армении преобладала циркуляция 3-го типа полиовируса, что, на наш взгляд, является результатом завоза вируса беженцами из Азербайджана.

В Армении, последний случай полиомиелита был зарегистрирован в 1995г. С тех пор не было зарегистрировано ни одного случая полиомиелита, вызванного диким штаммом полиовируса.

С 1996 по 2007гг. все биоматериалы исследованных случаев полиомиелита направлялись в г.Москву в референс-лабораторию Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П.Чумакова (Российская Федерация) для проведения внутритиповой идентификации.

С 2007г. по сегодняшний день образцы биоматериала отправляются в г.Тбилиси, в Национальный центр по контролю и профилактике заболеваний Республики Грузия, который является региональным референс-центром ВОЗ.

Дети с острыми вялыми параличами различного генеза или с подозрением на полиомиелит направляются в различные неврологические отделения клиник г.Еревана.

Стратегией эффективного эпидемиологического надзора является надзор за острыми вялыми параличами (ОВП) (Chiba Y. et al., 2001).

«Острый вялый паралич – это клинический синдром, характеризующийся быстрым развитием мышечной слабости, включая слабость дыхательных и глотательных мышц, прогрессирующий до максимальной выраженности в течение нескольких дней и недель с преимущественным поражением нижних конечностей». Синдром ОВП охватывает все случаи паралитического полиомиелита имеет большое значение для общественного здравоохранения и является ключевой стратегией для мониторинга прогресса в ликвидации полиомиелита и чувствительным элементом в выявлении потенциальных случаев полиовирусной инфекции (Маркс. А. и др., 2000). Используемый термин «вялый», указывает на отсутствие спастичности, поскольку в патологический процесс не вовлекается белое вещество спинного мозга, а поражается только серое вещество.

Основным симптомом полиомиелита является остро возникающий вялый паралич, который наблюдается, как указывают Herrero L. et. al. (2003), и при других заболеваниях, таких как синдром Гийена-Барре, поперечный миелит, детский церебральный паралич, энтеровирусный менингит, вызванный вирусом Коксаки или ЕСНО и т.д. Учитывая трудности дифференциальной диагностики, различный уровень квалификации врачей и необходимость широкого лабораторного исследования, ВОЗ приняла решение обследовать всех детей до 15 лет с ОВП (Surveillance of Acute Flaccid paralysis, 2005; WHO-recommended standards, 2003; Durrheim D. et al., JID 2004). Независимо от принадлежности случаев ОВП по клиническим данным как к полиомиелиту так и к другим заболеваниям с последующим расчетом показателя 1-2 случая ОВП на 100 000 детей до 15 лет (2 случая для эндемичных стран и стран, где необходим усиленный эпидемиологический надзор), который является одним из основных целевых индикаторов эффективного эпидемиологического надзора (Morris A. et. al., 2003; Marx A., 2000; Pomerai P. et al., 2014).

По данным исследования проведенного Sejvar, частота заболеваемости синдромом Гийена-Барре выше среди представителей мужского пола (Sejvar

J.J., 2011). Такая же ситуация обстоит и со случаями ОВП в целом, так согласно результатам исследований проведенных Bassey и Odoom 52% и 56% соответственно заболевших ОВП были мальчики (Bassey E.V. et al., 2011; Odoom J.F. et al., 2014).

В нашей республике используется схема для оценки результатов лабораторного обследования пациентов с ОВП, предложенная Глобальной технической консультативной группой ВОЗ, где основной акцент делается на наличие вируса в исследуемых образцах фекалий и наличие остаточных параличей (Черкасский Б.Л., 2002).

Обычно диагноз "острый вялый паралич" должен ставиться как первичный. В последующем заключительный диагноз формируется как после клинического, так и после лабораторного подтверждения. Для того чтобы та или иная страна была сертифицирована, как страна, достигшая искоренения полиовируса, необходимо подтвердить соблюдение строгих требований по выявлению и исследованию всех подозрительных случаев полиомиелита. Согласно рекомендациям ВОЗ, страна считается свободной от полиомиелита, если в течение 3 лет ни один штамм полиовируса не был обнаружен у детей с ОВП, у здорового населения, а также из проб окружающей среды. Данная страна должна обладать возможностью обнаружения, сообщения и быстрого реагирования на любой случай импорта дикого полиовируса, и иметь документированное улучшение относительно лабораторного контейнента (безопасного лабораторного хранения) соответствующего уровня биобезопасности. (ВОЗ, Сертификация ликвидации полиомиелита, 15-ое совещание., 2005; Bahl S. et al., 2014).

Естественно, что в период глобальной ликвидации полиомиелита данная система эпидемиологического надзора, включающая регистрацию и вирусологическое обследование больных с ОВП, имеет решающее значение (Bahl S. et al., 2014), и отсутствие достоверных данных о прекращении

циркуляции дикого вируса даже в одной стране мира может свести на нет неимоверные усилия, предпринятые во всем мире.

Свидетельством того является вспышка полиомиелита в 2010г. в Таджикистане, где было зарегистрировано 458 лабораторно подтвержденных случаев полиомиелита (WHO, Epi. Brief № 12, 2011), а по данным М. Яковенко – их было 463 (Yakovenko M.L. et al., 2014), дикий полиовирус 1-го типа индийского происхождения (регион Утар-Прадеш), был занесен в засертифицированную и считающуюся свободной от полиомиелита территорию Таджикистан. Одной из основных причин возникновения данной вспышки являлся низкий и несвоевременный уровень эпидемиологического надзора за полиомиелитом и ОВП (Martin. R., 2010).

Вышеизложенное является доказательством того, что пока существует циркуляция дикого полиовируса в мире, нельзя исключить возможность завоза вируса на территории, свободные от этого заболевания (Романенкова Н.И., 2011).

В 2011г. Индия была последней страной сертифицированной ВОЗ, как страна свободная от полиомиелита (Chhabra E., 2014; India and 10 other Asian countries., The Guardian, 2014). По данным K.Banerjee (2000), в этой стране за 1990г. и 1997г. охват иммунизацией против полиомиелита колебался от 53% до 73%, в зависимости от региона. В 1998г. в Индии было зарегистрировано 5673 случая полиомиелита, что объяснялось низким уровнем охвата иммунизацией, пассивной регистрацией подозрительных случаев полиомиелита среди детей до 5-летнего возраста и отсутствием эпидемиологического надзора за ОВП. И только в 1997г. после внедрения системы эпидемиологического надзора за ОВП и проведения массовых кампаний по иммунизации в 1999 году уровень зарегистрированных неполиомиелитных ОВП повысился с 0.22 до 1.39 на 100 000 населения.

Согласно стандартам ВОЗ, одним из основных критериев эпидемиологического надзора за ОВП являются: 1) показатели

неполиомиелитных ОВП на 100 000 детей до 15 лет; 2) исследование двух проб фекалий (с интервалом в 1 день) в течение 14 дней с начала появления симптомов (цель $\geq 80\%$) (Levitt A. et al., 2014). За 2009 и 2013гг. из 30 стран Африканского и Восточно-средиземноморского регионов, где были зарегистрированы случаи ДПВ и цВРПВ, количество стран, которые соответствовали вышеуказанным критериям, снизилось с 27 (90%) в 2012г. до 22 (73%) в 2013г.

Если детально рассмотреть ситуацию за 2009г. и 2013г., показатель не полиомиелитных ОВП в Африканском регионе соответствовал стандартам ВОЗ во всех странах, за исключением Габона в 2013г., а показатель проб материала, поступающих в лабораторию в хорошем состоянии, собранных с интервалом в 24-48 час. в течение 14 дней от начала паралича соответствовал стандартам ВОЗ во всех странах, за исключением Габона и Камеруна в 2012г. и Камеруна, Эфиопии, Габона, Гвинеи, Нигера, Республики Конго и Сенегала – в 2013г. Все 5 стран Восточно-средиземноморского региона ВОЗ, где регистрировались случаи ДП за 2009г. и 2013г., также соответствовали стандартам ВОЗ по показателю полиомиелитных ОВП, за исключением Сирии. В 2012-2013гг. схожая ситуация сохранилась и по показателю взятия и доставки проб, где опять исключение составила Сирия.

За весь период эпидемиологического надзора над ОВП, случаи полиомиелита с выделением дикого и/или вакцинных штаммов полиомиелита были зарегистрированы по результатам исследований стула больных ОВП, проводимых Глобальной лабораторной сетью по полиомиелиту (ГЛСП). Согласно данным А. Mascarenhas (2007), ГЛСП состоит из 146 аккредитированных лабораторий во всех регионах ВОЗ (CDC, Laboratory surveillance, MMWR, 2007, 56(37); Kimberly A. Porter, et al. MMWR, 2015), в функции которых входит: 1) изоляция и идентификация полиовирусов; 2) дифференциация всех трех типов полиовируса; 3) характеристика выделенных полиовирусов как «дикий», «циркулирующий вакцинно-

родственный полиовирус» (цВРПВ), который в свою очередь дифференцируется как «Sabin-like» или «non-Sabin-like» (внутри типовая дифференциация); и проведение генетического секвенирования (WHO, Global action plan for laboratory containment, 2004).

Согласно стандартам ВОЗ, существует два основных индикатора по лабораторному исследованию проб от больных ОВП, это индикатор своевременности предоставления данных по исследованию проб фекалий, т.е. процент предоставленных лабораторией отчетов по изоляции полиовируса в течение 14 дней со дня получения проб (>80%) и процент предоставленных лабораторией отчетов по внутритиповой дифференциации в течение 7 дней со дня получения изолятов (>80%) (Kimberly A. Porter, et al., MMWR, 2015, 64 (15)). В 2012г. ГЛСП протестировала 215629 образцов стула от больных ОВП, и только 5 из 6 (кроме Американского) регионов ВОЗ соответствовали индикатору по изоляции полиовируса и 5 из 6 (кроме Европейского) регионов ВОЗ соответствовали индикатору по внутритиповой дифференциации, а в 2013г. ГЛСП протестировала 197658 образцов стула от больных ОВП и только 5 из 6 (кроме Западной части Тихого океана) регионов ВОЗ соответствовали индикатору по изоляции полиовируса и все 6 (Европейский, Африканский, Американский, Юго-Восточной Азии, Западной части Тихого океана и Восточно-средиземноморского) регионов ВОЗ соответствовали индикатору по внутритиповой дифференциации. Необходимо отметить, что в 2013г. было обследовано 10871 образцов стула у контактировавших, 3223 проб других образцов и 2537 проб из окружающей среды (Levitt A. et al., 2014).

В течение 2012г. по результатам генетического секвенирования было определено 2 генотипа ДП-1 и один генотип ДП-3 (CDC, Evaluating Surveillance., MMWR, 2013/62(14)). Если секвенирование обнаруживает видоизмененность нуклеотидных последовательностей более чем на 1,5%, типичного для данного региона (VP-1), это свидетельствует о длительной

неиндетификации циркулирующих штаммов ДП и о недостатках в системе эпидемиологического надзора за ОВП, а как известно, вирус полиомиелита способен к изменению генома в пределах от 1 до 2% в течение одного года (WHO, Polio laboratory manual, 2004).

Если в целом охарактеризовать ситуацию по эпидемиологическому надзору в указанных 12 странах (Чад, Демократическая Республика Конго, Кения, Нигерия, Афганистан, Пакистан, Нигер, Камерун, Эфиопия, Йемен, Сомали и Сирия), то на национальном и субнациональном уровнях подчеркивается ухудшение имплементации надзора в семи странах. В трех странах (Афганистан, Нигерия, Пакистан), несмотря на соответствие критериям ВОЗ по ОВП, вирусологические исследования и исследования окружающей среды указывали на ослабление их имплементации (Levitt A. et al., 2014). Данные слабые стороны эпидемиологического надзора, в целом, снижают возможность раннего обнаружения ДП и определения целевых групп населения для иммунизации (Technical advisory group on polio., 2012).

Считаем целесообразным более подробно описать эпидемиологическую обстановку по полиомиелиту в вышеуказанных трех эндемичных странах.

По данным E. Moturi et al., (2014), в 2013г. в 10 регионах Афганистана было зарегистрировано 14 случаев ДП, что на 62% меньше, по сравнению с 2012г. (было выявлено 37 случаев ДП) и на 52% меньше по количеству пораженных регионов, который является самым низким показателем после 2004г. Все случаи полиомиелита за исключением одного случая (провинция Хелманд-Южный Афганистан), были зарегистрированы в восточном Афганистане и генетически совпадают с завозом ДП из Пакистана. За 2012г. и 2013г. было зарегистрировано 1829 и 1897 случаев ОВП, из которых показатель неполиомиелитных ОВП на региональном уровне составил 10.2%, а процент ОВП с правильным забором образцов стула – 92 для 2012 года. Для 2013г. показатель неполиомиелитных ОВП на региональном уровне составил 10.8%, а процент ОВП с правильным забором образцов стула – 94 (Levitt A. et al.,

2014). За первое полугодие 2014 года в восточном Афганистане выявлено 8 случаев полиомиелита.

В Нигерии в 2013г. было зарегистрировано 53 случая полиомиелита в 30 регионах страны, что вдвое (57%) ниже по сравнению с 2012г., когда было зарегистрировано 122 случая ОП в 60 регионах. С января по июнь 2014г. Нигерия представила отчет о 3 случаях ОП, что на 81% (16) ниже по сравнению с 2012г. За 2012г. в Нигерии было зарегистрировано 7239 случаев ОП, из которых показатель неполиомиелитных ОП на региональном уровне составил 8.7%, а случаи ОП с правильным забором образцов стула составили 95%. В 2013г. было зарегистрировано 8641 случай ОП, где показатель неполиомиелитных ОП на региональном уровне составил 10.5%, а процент правильно взятых образцов стула составил 96%. Запланированная дополнительная кампания по полиомиелиту в некоторых регионах страны была отложена в связи с военным конфликтом в этих регионах (Levitt A. et al., 2014; WHO, Report on SAGE, 2014).

В Пакистане, третьей из эндемичных стран в 2013г. было зарегистрировано 93 случая полиомиелита, вызванного диким полиовирусом, в 23 регионах страны, что по сравнению с 2012г. увеличилось на 60% (58 случаев) в 28 регионах, хотя число пораженных регионов снизилось на 18%. В 2012г. было зарегистрировано 5036 случаев ОП, показатель неполиомиелитных ОП на региональном уровне составил 5.6%, из них ОП с правильным забором образцов стула – 89, а за 2013г. число подтвержденных ОП составило 4778, соответственно, показатель неполиомиелитных ОП на региональном уровне составил 5.2%, а процент с правильным забором образцов стула был равен 90 (Moturi E. et al., 2014; Alexandrt J. et al., 2014).

В 2012г. эпидемиологический надзор за ОП выявил трансмиссию дикого полиовируса в 5 странах мира, включая 3 эндемичные по полиомиелиту страны (Афганистан, Пакистан, Нигерия), одну страну свободную от полиомиелита, но с восстановлением циркуляции полиовируса (Чад), и одну

время в Армении прилагаются все усилия для своевременного выявления любого подозрительного случая полиомиелита. Особое значение в проводимых противозидемических мероприятиях уделяется обнаружению так называемых «горячих случаев», или приоритетных «горячих случаев». «Горячими случаями» считаются те случаи, которые соответствуют одному или более из следующих критериев (Профилактика инфекционных болезней, методические указания, 2008; Euro Polio Page, апрель, 2008):

а) больные дети с явлениями ОВП, о которых не имеется сведений относительно профилактических прививок против полиомиелита;

б) больные дети с явлениями ОВП, не получившие полный курс вакцинации против полиомиелита (менее 3 вакцинаций);

в) больные дети с явлениями ОВП, прибывшие с эндемичных и неблагополучных по полиомиелиту стран/территорий;

г) больные дети с явлениями ОВП из семей беженцев, вынужденных переселенцев, кочующих групп населения, а также прибывших из эндемичных и неблагополучных по полиомиелиту стран/территорий;

д) больные дети с явлениями ОВП, общавшиеся с беженцами, вынужденными переселенцами, кочующими группами населения, прибывшими из эндемичных и неблагополучных по полиомиелиту территорий/стран;

е) лица с подозрением на полиомиелит, независимо от возраста.

Важным показателем качества проводимого эпиднадзора является обнаружение территорий, в которых случаи ОВП не выявляются, так называемых «молчащих территорий». В России, до усиления эпидемиологического надзора, согласно индикаторному показателю в среднем по стране ежегодно в 9 из 11 субъектов федерации случаи ОВП не выявлялись, и показатель заболеваемости был ниже регламентированного (Онищенко Г.Г. и др., 2011). В настоящее время надзор за ОВП в России является хорошо организованным и эффективным, после зарегистрированных

и подтвержденных 14 случаев полиомиелита в 2010г. С 2010 года в России в плане усиления надзора за ОВП проводится тщательное расследование каждого подозрительного случая на ОВП со сбором детального эпиданамнеза и проведением обследования на наличие дикого полиовируса. Созданы и функционируют координационный центр по профилактике полиомиелита и энтеровирусных заболеваний и 6 региональных центров эпидемиологического надзора за полиомиелитом и ОВП на базе органов и учреждений Роспотребнадзора, где проводятся генетические анализы по секвенированию и нуклеотидной дивергенции, что, в свою очередь, позволяет определить родственность к вакцинным штаммам (Онищенко Г.Г. и др., 2008; Yakovenko M. et al., 2010). В 2012г. и 2013г. в России было зарегистрировано, соответственно, 366 и 386 случаев ОВП, а показатель неполиомиелитных ОВП составлял 1.7 и 1.8, соответственно.

Возвращаясь к ситуации в Сирии, следует отметить, что согласно данным A. Sparrow (2014) в течение военного конфликта в стране родились около 1,8 миллиона детей, половина из которых не были вакцинированы как против полиомиелита, так и против остальных управляемых инфекций. По данным ВОЗ, в 2012г. в Сирии уровень охвата вакцинацией детей до двух лет, снизился с 83% до 52% (WHO and UNICEF, Estimates of Immunization Coverage, 2013). В 2013г. было зарегистрировано 25 подтвержденных случаев полиомиелита, из которых 20 – на территориях, не контролируемых правительством (WHO, Countries, Syrian Arab Republic, Polio situation Report, March, 2014). По другим данным литературы было зарегистрировано 35 случаев полиомиелита, где авторы указывают, что вирус проник на территорию Сирии из Пакистана (Polio vaccines, WER, No 9, 2014). По инициативе ВОЗ в Сирии с января 2014г. проводится международная кампания по предотвращению распространения полиомиелита. К концу марта 2014г. была закончена 1-ая фаза, включающая 5 туров дополнительной иммунизации населения (WHO, Polio outbreak in the Middle East, Global Alert

and Response, 21 March 2014). В апреле была проведена 2-ая фаза, следующая фаза планировалась в августе 2014г. Общее число ОВП в Сирии с 2013г. по август 2014г. составило 204 случаев.

В связи с вышеописанными событиями в Сирии, на обсуждение национальной сертификационной комиссии Армении выдвинуто требование по предоставлению и проверке документов об иммунном статусе лиц, въезжающих на территорию РА. Усилен контроль за ОВП, включая активный эпидемиологический надзор. Проведен инструктаж среди авиаслужащих по раннему выявлению и оповещению лиц с симптомами полиомиелита. Для повышения бдительности населения организованы телепередачи, напечатаны статьи в газетах, имеющих массовый спрос, а также на официальном интернет сайте Министерства здравоохранения РА представлена информация по полиомиелиту в Сирии, напоминаются симптомы ОВП и призывы к населению в случае появления симптомов ОВП немедленно обращаться в лечебно-профилактические учреждения (ЛПУ) (ՀՀ ԱՆ N2882-Ա հրովիւն, 2013).

Усилен санитарно-карантинный медицинский контроль на пограничных пропускных пунктах в отношении лиц, прибывающих из Сирии, а также из стран, считающихся эндемичными по полиомиелиту. Документально уточняется подтвержденный прививочный статус приезжих в возрасте до 15 лет. Лица, с неизвестным прививочным статусом или не получившие как минимум 3 дозы прививок против полиомиелита, приглашаются на вакцинацию против полиомиелита. Согласно международным требованиям, лица выезжающие в эндемичные страны должны быть полностью привиты против полиомиелита, чтобы предупредить дальнейшее распространение инфекции (Wallace G.S. et al., MMWR, 2014, 63(27); Polio vaccines, WER, No9, 2014).

Национальная сертификационная комиссия периодически оценивает ситуацию по миграции граждан РА в Сирию и эндемичные по полиомиелиту другие страны и обратный поток граждан РА в Армению.

Считаем целесообразным подчеркнуть роль Международных Медико-Санитарных Правил, регулирующих циркуляцию полиовируса, и других заболеваний которые могут представлять собой чрезвычайную ситуацию (WHO, International Health Regulations (IHR), 2005; WHO, Guidance for implementation of the IHR, 2014).

В Армении ОВП, как и полиомиелит, включены в список обязательно регистрируемых заболеваний. Функционирует система немедленного оповещения о каждом случае ОВП, что квалифицируется как чрезвычайная ситуация. Функциональная ответственность всех учреждений (территориальные центры гигиенического и противоэпидемического надзора, экспертные центры и центр по контролю и профилактике заболеваний, различные медицинские центры), участвующих в процессе эпидемиологического надзора, четко распределена в указанных Санитарных нормах и правилах. Сохраняется тесная рабочая взаимосвязь между педиатрами первичного звена, клиницистами, работниками лабораторного звена и эпидемиологической службой, а также между членами национального сертификационного комитета и руководителями национальной программы иммунизации. Для обеспечения раннего выявления полиовируса в случае завоза, всем лечебно-профилактическим учреждениям периодически рассылаются циркулярные письма, где в очередной раз напоминает информация об остром вялом параличе (определение, забор проб и т.д.). Во всех лечебно-профилактических учреждениях, которые имеют неврологические отделения, организовываются встречи с медперсоналом на предмет обсуждения раннего выявления случаев полиомиелита. Существует система еженедельного обмена обновленной информацией (обратная связь) и анализа данных по эпиднадзору за ОВП и по полиомиелиту между

Национальным и марзовыми центрами по контролю и профилактике заболеваний (ՀՀ ԱՆ N2183-Ա հրահան, 2011).

Также существует специальная форма мониторинга контроля за своевременностью и целостностью представляемых отчетов (Форма N П-4). Основными признаками эффективного эпидемиологического надзора за ОВП являются: целостность, своевременность, полезность, репрезентативность, ясность, результативность и гибкость. Разработана еженедельная форма мониторинга активного эпидемиологического надзора. За 2011-2013гг. показатель своевременности и целостности предоставления данных составил 100%.

Таким образом, в настоящее время, благодаря высокому уровню охвата прививками против полиомиелита и проводимому эффективному эпидемиологическому надзору Армения в постсертификационный период продолжает сохранять статус страны, свободной от полиомиелита. И, хотя в мире число эндемичных по полиомиелиту стран сократилось до 3-х (Афганистан, Пакистан и Нигерия), эпидемиологическая обстановка продолжает оставаться неблагоприятной и всегда существует реальная опасность заноса полиовируса на любые территории, в том числе и свободные от полиомиелита (Razum O., 2013; Mullan Z., 2014).

1.2. Современные аспекты иммунопрофилактики против полиомиелита

Исходя из вышеописанного, становится очевидным, что несомненно большую роль в имплементации программы ликвидации полиомиелита играет вакцинопрофилактика.

В настоящее время в Армении программа иммунопрофилактики осуществляется согласно последнему постановлению правительства РА от 14 января 2010г. N46-Н «Об утверждении национальной программы иммунопрофилактики 2010-

2015гг.» (ՀՀ Առողջապահության նախարարության N46-որոշում, 2010), другими нормативно-правовыми документами (ՀՀ ԱԼ N3108-Ա հրահանգ, 2012; ՀՀ ԱԼ N233-Ա հրահանգ, 2011), а ответственным за имплементацию программы иммунопрофилактики является Министерство здравоохранения, в частности, Национальный центр по контролю и профилактике заболеваний.

Вакцинопрофилактика против полиомиелита в Армении осуществляется согласно календарю профилактических прививок живой оральной трехвалентной вакциной (ОПВ) в 1,5, 3, 4,5 и 18 месяцев а также в возрасте 6 лет (ՀՀ Առողջապահության նախարարության 1285-Ն որոշում, 2012).

Уровень охвата привитых против полиомиелита за последние несколько лет в Армении остается высоким (>95%) (WHO, UNICEF estimates of national immunization, 2013).

В процессе имплементации глобальной инициативы по ликвидации полиомиелита было использовано около 10 млрд доз ОПВ и было иммунизировано около 2,5 млрд детей (туровым методом) (WHO, Polio Eradication & Endgame Strategic Plan 2013-2018, 2013).

Естественно, что целью иммунизации является прерывание циркуляции штаммов дикого полиовируса. Одним из краеугольных камней имплементации программы вакцинопрофилактики является переход на использование инактивированной полиомиелитной вакцины, в связи с регистрацией случаев ВАПП (Chumakov K., 2007; Verma R. et al., 2012).

Внедрение ИПВ является ключевым элементом завершающей фазы реализации плана ликвидации полиомиелита и глобальной готовностью к рискам, связанным с прекращением использования ОПВ, содержащей вакцинный штамм дикого полиовируса 2-го типа.

Как было отмечено, в 2013 году был принят *Стратегический план ликвидации полиомиелита в завершающей ее фазе 2013-2018гг.* Согласно стратегическому плану для полной ликвидации полиовируса в мире, необходимо прекращение использования трехвалентной вакцины ОПВ, с

переходом на двухвалентную, без штамма 2-го типа дикого полиовируса, т.к. случаи заболевания, вызванного данным штаммом, в мире не регистрируются с 1999г. (Сейбиль В.Б., 2012), и с одновременным введением одной дозы ИПВ. Введение ИПВ во всех странах, необходимо начать за 6 месяцев до перехода с трехвалентной вакцины на двухвалентную, что планируется до конца 2015г. В течение 2016г. планируется полный переход на использование двухвалентной вакцины. Внедрение ИПВ необходимо исходя из следующих причин: а) чтобы снизить риск возникновения вакцино-ассоциированного паралитического полиомиелита (ВАПП) (Самойлович Е.О. и др., 2013); б) избежать вспышек, связанных с циркулирующим вакцино-родственным полиовирусом (цВРПВ); в) с целью обеспечения иммунитета против штамма ДПВ2; г) цВРПВ является основной причиной возникновения неблагоприятных явлений после иммунизации против полиомиелита. Например, риск возникновения ВАПП в США составлял 1 случай на 750 000 привитых ОПВ (WHO, Second meeting, Working group on IPV, 2009). По данным Ousmane M.D. et al. (2014) в Афганистане с июля 2009г. по февраль 2013г. из 15 ОПВ и у 6 контактировавших были выделены цВРПВ.

Считаем необходимым отметить, что при вспышках полиомиелита наиболее эффективным методом предупреждения дальнейшего распространения инфекции является использование именно ОПВ, поскольку эффективность ИПВ в таких ситуациях не высока. Как ИПВ, так и ОПВ обуславливают выработку гуморальных антител, которые циркулируют в крови и защищают центральную нервную систему от проникновения дикого полиовируса. Однако ИПВ обуславливает лишь ограниченную выработку секреторных кишечных антител у привитых, поэтому при инфицировании диким полиовирусом, они могут стать источниками инфекции для восприимчивых лиц, с которыми находятся в контакте. В отличие от ИПВ, аттенуированный вирус ОПВ инфицирует организм, размножается и таким путем обуславливает выработку как гуморального, так и местного (глоточного

и кишечного) клеточного иммунитета, как это происходит при естественном инфицировании (Hird T.R., 2012). Необходимо также учесть возможность циркуляции вакцино-резистентных штаммов, против которых уровень протективного иммунитета достаточно низкий (Leroy E. A., 2014).

Важно отметить, что хотя ДП2 ликвидирован в мире, он все еще продолжает вызывать вспышки цВРПВ и случаи заболевания ВАПП (Trimble R. et al., MMWR, 2014, 63(33); Shahmahmoodi Sh. et al., 2010; CDC, Imported vaccine-associated paralytic poliomyelitis, MMWR, 2006, 55(04)), поэтому использование ОПВ2 в настоящее время представляет собой в большей степени риск, по сравнению с приносимой пользой, т.к. вакцинный штамм полиовируса 2-го типа минимизирует усилия по глобальной ликвидации полиомиелита. Следовательно, согласно данным ряда авторов, целесообразно будет перейти на бивалентную ОПВ, которая будет использована против диких полиовирусов первого и второго типа (ДП1, ДП3).

О необходимости применения бивалентной вакцины свидетельствуют данные исследований относительно сероконверсии, проведенного Sutter R. et al. (2010), в Индии, которые доказывают преимущества бивалентной вакцины по сравнению с трехвалентной и отсутствие недостатков по сравнению с моновалентными вакцинами против ДП1 и ДП3.

Прогнозируется прекращение использования вакцины против полиомиелита, содержащей компонент вакцинного штамма против ДП3, т.к. случаи полиомиелита, вызванные этим видом не регистрируются с ноября 2012 года (Kew O.M. et al., 2014).

По данным К. Kelland (2014), комбинированное применение живых и инактивированных вакцин создает более высокий уровень иммунитета по сравнению с применением только живой ОПВ.

Первая из описанных вспышек полиомиелита, связанная с цВРПВ, по данным О. Kew et al., (2004), произошла на острове Гаити и Доминиканской Республике в 2000-2001гг. (21 случай). В дальнейшем по данным D. Rousset et

al. (2003), H. Shimizu (2004), C. Yang et al. (2003) в разные годы фиксировались вспышки в таких странах как Филиппины (2001г.), Мадагаскар (2001-2002гг.), Польша (1962г.), Египет (1983г. и 1993г.) (Paralytic polio in Madagascar., WER, No29, 2002).

Результаты исследований, проведенных Н. Романенковой и Е. Черкасовой, указывают на возможность длительной персистенции и циркуляции вакцинно-родственных штаммов полиовируса среди детского населения с высоким уровнем охвата вакцинацией (Romanenkova N.I. et al., 2006; Cherkasova E.A. et al., 2005).

В этой связи ВОЗ планировала прекратить использование ОПВ с 2011-по 2013гг. (Иванова О.Е., 2008; Острые вялые параличи у детей, КГМУ, 2013). К сожалению, практика показывает, что выдвигаемые сроки прекращения использования ОВП в виду описанных выше социально-политических причин пока отодвигаются на более поздние сроки.

Также актуальным считается вопрос финансирования программы ликвидации полиомиелита в мире, поскольку на сегодняшний день стоимость имплементации программы возросла до 4,5 млрд долларов, что вдвое больше изначально планируемых (Lahariya Ch., 2007).

Увеличение финансовых затрат связано со следующими бюджетными категориями: внедрение ИПВ в рутинную иммунизацию, лабораторная диагностика, надзор за энтеровирусами в окружающей среде, готовность и реагирование на возможные вспышки полиомиелита, обеспечение резервного запаса вакцин против полиомиелита, риск менеджмент, социальная мобилизация, техническая помощь и исследовательские работы (WHO, Financial resource requirements 2013-2018, 2014). Техническая и финансовая поддержка в области приобретения вакцин должна быть предоставлена со стороны ВОЗ и ЮНИСЕФ в сотрудничестве с Глобальным альянсом по вакцинам и иммунизации (ГАВИ). На сегодняшний день планируется внедрить ИПВ в более чем 120 странах мира, больше половины которых

поддерживается со стороны ГАВИ. Известно, что стоимость одной дозы ИПВ в 15-20 раз дороже ОПВ. По данным R. Roos (2014), ГАВИ собирается поддержать внедрение ИПВ в 73 странах.

Одним из преимуществ имплементации стратегического плана является увеличение уровня охвата вакцинацией против других инфекций управляемых вакцинацией (дифтерия, коклюш, столбняк) в таких «фокус»-странах как Афганистан, Чад, Эфиопия Сомали и т.д., где уровень охвата вакцинацией АКДС-3, ниже 70%.

Таким образом, описанный процесс имплементации *Стратегического плана по ликвидации полиомиелита в завершающей ее фазе 2013-2018гг.* требует правильного и многостороннего подхода со стороны правительства Республики Армения по поводу дальнейших сценариев развития вакцинопрофилактики в нашей стране.

1.3. Роль и значимость отдельных разновидностей энтеровирусной патологии

В последние годы на территории разных стран отмечается рост как спорадической, так и вспышечной заболеваемости энтеровирусными инфекциями (ЭВ), в частности, серозными менингитами (СМ) (Mirand A. et al., 2007; Резник В.И., 2007; Сейбиль В. Б., 2006).

Энтеровирусы (род Enterovirus, семейство Picornoviridae) это многочисленная группа вирусов, включающих более 100 серологических типов, (вирусы ЕСНО – Е, Коксаки А и В, энтеровирусы ЭВ 70-104) объединенных в 4 вида – А, В, С, D и полиовирусы, из которых 46 серотипов являются патогенными возбудителями заболеваний человека. Как свидетельствует Witso E. et al. (2006), энтеровирусы могут быть выделены из фекалий у 15% здоровых детей до 1 года. Основным источником инфекции является больной человек или вирусоноситель. Энтеровирусные инфекции в

большинстве случаев протекают в виде простудоподобных заболеваний, иногда в виде герпангины, ящуро-подобного заболевания, гастроэнтерита, плевродинии, редко в виде ОВП, миокардита, сепсис-подобного заболевания, а также в последнее время часто встречаемых серозных менингитов (Лукашев А.Н., 2010).

По данным литературы, в последнее десятилетие все больше встречается информация об этиологической роли энтеровирусов при синдроме внезапной детской смерти (Dettmeyer R. et al., 2004), синдроме хронической усталости (Gow J.W. et al., 1991) и сахарном диабете 1-го типа (Richer M.J., 2009).

Как отмечено А. Лукашевым (2009), энтеровирусы и человек хорошо адаптированы к совместному сосуществованию, поэтому даже во время эпидемий более 85% ЭВ инфекций протекают бессимптомно, около 12-14% диагностируются как легкие формы заболевания и только 1-3% имеют тяжелое клиническое течение.

Из всех зафиксированных случаев ОРВИ в США на долю энтеровирусной инфекции приходится 6,4% (Chonmaitree T., 1995). По данным R. Strikas (1986), в США ежегодно по приблизительным подсчетам регистрируются 10-15 миллионов случаев легкой формы энтеровирусной инфекции. Данные по энтеровирусам собираются по Системе Национального Надзора за Энтеровирусами (СННЭ, NESS), созданной в 1961г. Согласно N. Khetsuriani, в США в период за 1970 по 2005гг. было выявлено 52 812 случая энтеровирусной инфекции. Наиболее часто выделяемыми штаммами, в зависимости от эпидемичности являлись E9, E13, E30 и Коксаки В5, а в зависимости от эндемичности – Коксаки вирусы А9, В2, В4 и энтеровирусы 71, летальность от которых составляла 3,3%. Инфекции, вызванные энтеровирусами Коксаки В4 и человеческим пареховирусом (бывший E22), ассоциировались с высоким риском летального исхода (Khetsuriani N., MMWR, 2006). Об эндемичной циркуляции ЭВ свидетельствуют и данные В.А. Brown

(1999), который указывает на частые случаи выделения энтеровирусов 71 от детей с разными формами патологии.

Согласно данным Г. Онищенко (2009), в России наиболее часто встречаемым возбудителем серозного менингита является ЕСНО 30. По данным Роспотребнадзора, в 2005г. в России было зарегистрировано 219 случаев серозного менингита, вызванного энтеровирусной инфекцией (ЭВИ). После введения обязательной регистрации случаев ЭВИ в 2006г. было зарегистрировано 3223 случая, в 2008г. – 3522 случая и в 2009г. – 4243 случая, при исследовании которых были выделены серотипы вирусов Коксаки В5, Е6, Е9, Е11, Е13, Е30.

Одним из наиболее тяжелых проявлений ЭВИ является СПЗ. Этиологическую роль при этом играют все серотипы вирусов ЕСНО, все серотипы вирусов Коксаки В и вирус Коксаки А9, однако по данным J. Modlin (1986), чаще всего ЭВ11. Заболевание чаще поражает детей в возрасте до 3 месяцев и клинически протекает от бессимптомной формы до генерализованного сепсис-подобного состояния или геморрагического синдрома с развитием диссеминированного внутрисосудистого свертывания и кровотечениями, летальность от которых, по данным M. Abzug (1995) выше среди детей в возрасте до 14 дней.

Хотя абсолютное число случаев СПЗ не велико, социально-экономический ущерб от этой формы ЭВ инфекции достаточно большой. Например, как показывают расчеты S. Jacobson (2004), лечение одного случая сепсиса новорожденного в Швеции обходится около 40 000 евро. В США по некоторым оценкам, ежегодная стоимость лечения новорожденных и детей с сепсисом составляет 2,3 млрд долл. (Watson R.S., 2005), или, как указывает M. Pichichero (1998), 70-150 долл. на один случай заболевания с потерей трудоспособности родителей по уходу за больным ребенком (около 3-7 дней).

В контексте как самого заболевания, так и социально-экономической значимости считаем целесообразным отметить, что одним из наиболее часто

регистрируемых ЭВ инфекций является ЭВ71 (Adalja A.A., 2013; Welch J. et al., 2003), который относится к нейровирулентным энтеровирусам. Особый интерес к ЭВ 71 обусловлен тем, что за последние 20 лет он стал причиной ряда крупных вспышек и эпидемий ящуроподобного и полиомиелитоподобного заболевания с большим числом тяжелых неврологических осложнений и летальных исходов в странах Юго-Восточной Азии. В 2007г. в Китае возникла первая эпидемия ящуро-подобного заболевания (ЯПЗ), заболело 83 тысячи человек, для 17 из которых исход оказался летальным, а с 2008г. по июнь 2009г. в Китае было зарегистрировано 1 200 000 случаев ЯПЗ. Заболевание имело тяжелое течение у 11500 детей, из которых в 381 случае заболевание закончилось летально (Yang F. et al., 2009). Вспышки ЭВ71-инфекции с числом заболевших менее 1000 человек имели место в странах Европы, США, Японии, Тайваня, Бразилии, стран Северной Америки, Австралии и т.д., что свидетельствует о повсеместном распространении ЭВИ (Лукашев А.Н., 2009). При оценке значимости ЭВ-инфекции учитывается стоимость амбулаторного и стационарного лечения, инвалидность и детская смертность, а также резидуальные явления, такие как длительно сохраняющиеся моторные и психоэмоциональные нарушения и расстройства (Huang M.C. et al., 2006). По данным В. Jubelt (2014) наблюдается весенняя сезонность ЭВ-инфекции (реже летняя), что указывает на роль климатических факторов в возникновении первичных случаев. Для многих форм ЭВ инфекций, таких, как например, СМ, свойственно возникновение нескольких очагов поражения, в основном не связанных между собой, что согласно данным А.Лукашева и др. (2008) и М.Н. Оои (2007), вызвано инфицированием разными серотипами и генотипами. При изучении вспышек ЭВ-инфекции, во многих случаях можно четко отследить звенья эпидемического процесса. Отсюда можно предположить, что эпидемиология и патогенез энтеровирусной инфекции до и во время эпидемий различны. При спорадической заболеваемости инфекция

проявляется у небольшой части детей, а при вспышках можно заметить четко вырисованные очаги с клинически выраженной симптоматикой. Это говорит о том, что эндемичные и эпидемичные штаммы различны, и вирулентность штамма является важным фактором распространения инфекции. Возникновение первичных очагов инфекции или завоз вируса возможны в любой стране, независимо от уровня санитарии и здравоохранения. Причем ЭВ 71 не вызывает эпидемий в странах с очень низким уровнем санитарии и высокой плотностью населения, следовательно, некоторые формы ЭВ 71 инфекции являются болезнями социально переходного периода, т.е. возникают тогда, когда наблюдается одновременно комплекс социальных факторов и ослабления коллективного иммунитета (Лукашев А.Н., 2009).

В свете освещенных проблем, не остается без внимания и тот факт, что поскольку энтеровирусные инфекции передаются фекально-оральным механизмом, который реализуется водным, пищевым и контактно-бытовым путями заражения, одним из основных факторов передачи инфекции являются природные и сточные воды (Покровский Б.И. и др., 2003).

Однако механизмы циркуляции энтеровирусов в окружающей среде и факторы передачи, способствующие их сохранению в межэпидемический период недостаточно изучены. Изоляция энтеровирусов из природных водных источников (водоемы, реки, озера и т. д) может привести к повышению заболеваемости людей серозными менингитами энтеровирусной этиологии в сезон массового купания. Выявление энтеровирусов из хозяйственно-бытовых сточных вод, закономерно, так как известно, что энтеровирусы хорошо в них сохраняются (Амвросьева Т.В. и др., 2006). Как отмечают М. Скачков и др. (2009), а также О. Бухарин (1997), одним из факторов сохранения микроорганизмов в природных и сточных водах являются простейшие, контаминированные энтеровирусами. Примером могут служить, по мнению G. Greub (2004) и E. Kovacs (1967), ряд бактерий, вызывающих эпидемические

вспышки, так и вирус энцефаломиокардита и полиовирус, размножающиеся в организме таких простейших, как инфузория или амеба.

В исследованиях Н.Логиновских (2004), О. Ивановой и др. (2009) и В. Cernakova et al. (2005) приводится подробный анализ обнаружения в сточных водах возбудителей диких полиовирусов, причем следует отметить, что в странах с эффективным эпидемиологическим надзором за ОВП и высоким уровнем охвата иммунизацией из сточных вод были выделены дивергировавшие дериваты оральной полиомиелитной вакцины при отсутствии случаев их детекции в обследуемых материалах.

Таким образом, для завершения программы глобальной ликвидации полиомиелита в мире требуется значительно больше данных о циркуляции полиовирусов в окружающей среде и сточных водах, чем предлагалось ранее. Данные могут быть получены в результате дополнительного эпидемиологического надзора, и такой надзор целесообразен в группах населения, для которых велика вероятность циркуляции или заноса дикого полиовируса, населения с недостаточным уровнем охвата иммунизацией, группы мигрантов и пр. Сюда можно отнести также воспитанников учреждений закрытого типа (домов ребенка, детских домов и лечебных стационаров) (Бичурина М.А., 2010). Случаи выделения диких полиовирусов из сточных вод, описаны в Колумбии, Египте, а также в Израиле (El Bassioni L. et al., 2003).

Последний случай выделения дикого полиовируса в Израиле был в 2013г. (WHO, Poliovirus detected from environmental samples in Israel, Global Alert and Response, 15 August 2013; WHO, Poliovirus detected from environmental samples in Israel, Global Alert and Response, 3 June 2013), когда в 67 образцах воды полученных из 24 мест забора сточных вод, был выделен ДП1, и это в стране, которая считалась свободной от полиомиелита с 1988г., что повлекло за собой проведение дополнительных мероприятий по иммунизации, в частности, вакцинации около миллиона детей до 9 лет живой оральной бивалентной вакциной. Примечательно, что с 1999г. Израиль для

вакцинопрофилактики полиомиелита использовал и инактивированную вакцину против полиомиелита (ИПВ). Дальнейшие исследования базируемые на секвенировании и филогенетическом анализе генов, кодируемых капсидный белок 1 (белок 1) полиовируса, проведенные M. Shulmann et al. (2013), выявили связь между R₃A кластерами полиовирусов циркулирующих в Пакистане и изолированных из сточных вод в Египте в декабре 2012г.

Аналогичная ситуация возникла и в Бразилии, когда в июне 2014г. из образцов сточных вод был изолирован полиовирус (WHO, Detection of polioviruses in sewage, Global Alert and Response, 18 June 2014), который не выделяли с 1989г. Данные генетического секвенирования доказали импортацию вируса из Экваториальной Гвинеи.

Масштабность вспышек ЭВ инфекций у детей во всем мире, огромный социально-экономический ущерб, наносимый государствам, оправдывает проведение предложенных противоэпидемических мероприятий по усилению эпидемиологического надзора за ЭВ инфекциями в природных и сточных водах.

Данная проблема актуальна и для Армении, в которой возбудители ЭВ инфекций изолируются только при исследовании образцов стула больных острыми вялыми параличами и/или у контактировавших с ними.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для всестороннего и комплексного изучения эпидемиологической ситуации по острым вялым параличам в Армении в период ликвидации полиомиелита за 2003-2013гг. нами применены следующие методы исследований:

- эпидемиологический (ретроспективный, оперативный, проспективный, эпидемиологическая диагностика, эпидемиологический надзор и контроль)
- вирусологический
- статистический

Материалом исследования являлись еженедельные, ежемесячные и ежегодные отчетные формы предоставления данных по полиомиелиту и ОВП, утвержденные Министерством Здравоохранения РА, такие как ежемесячная и ежегодная отчетная форма по отдельным инфекционным и паразитарным заболеваниям (N85), а также формы по неблагоприятным реакциям после иммунизации, по профилактическим прививкам, отказом от прививок (НП-1), данные эпидемиологического расследования каждого случая ОВП, данные ежегодного сборника «Здоровье и Здравоохранение» Республиканского Информационно-аналитического Центра Здравоохранения Национального Института Здравоохранения МЗ РА. В работе использованы данные

исследований вирусологической лаборатории Центра по Контролю и Профилактике Заболеваний (ЦКПЗ) МЗ РА, ныне Национальный Центр по Контролю и Профилактике Заболеваний (НЦКПЗ) МЗ РА а также ежегодные отчетные формы национальной Сертификационной Комиссии (НСК), направленные в ВОЗ за 2003-2013гг. В ежегодных отчетных формах представлено общее число случаев ОВП у детей до 15-летнего возраста, сообщенных в МЗ РА, начиная с 1 января отчетного года, общее число подтвержденных случаев полиомиелита, число проб фекалий, собранных для вирусологического исследования, детально представлены данные подробного эпидемиологического анамнеза, включающего: страну, предоставляющую отчет, номер эпидемиологического исследования; код области; района; пол; дату рождения; возраст больного ОВП; дату начала паралича; плановые и дополнительные дозы полиовакцины; дату последней вакцинации; дату регистрации в учреждении эпиднадзора; дату эпидемиологического расследования, даты взятия первого и второго образцов фекалий; локализацию паралича; наличие или отсутствие паралича; быстроту развития паралича; наличие асимметрии; дату повторного клинического осмотра; результаты повторного клинического осмотра; лабораторные номера двух образцов стула; результаты исследований на полиовирусы ПВ1, ПВ2 и ПВ3 типа, результаты исследований на энтеровирусы неполиомиелитной этиологии, окончательную классификацию случая ОВП; клинический диагноз; код срочности и комментарии.

Все больные с ОВП проходили обследования в следующих клиниках г.Еревана: Медицинский центр (МЦ) «Сурб Аствацамайр», «Арабкир» Медицинский комплекс-институт здоровья детей и подростков, инфекционная клиническая больница «Норк».

За 2003-2013гг. нами проанализировано 43 ежегодные отчетные формы и 170 форм эпидемиологического расследования случая ОВП, а также журналы обследования случаев ОВП вирусологической лаборатории ЦКПЗ МЗ за

указанные годы, из которых в 170 случаях выявлен острый вялый паралич неполиомиелитного генеза.

Для проведения статистической обработки материала использована база демографических данных Национальной статистической службы (НСС) РА, которая включала общее число населения республики и число детей до 15 лет за 2003-2013гг. На основании проанализированных отчетных форм нами была создана база данных ОВП в прикладной компьютерной программе Microsoft Office Excel.

Статистическая обработка показателя заболеваемости случаев неполиомиелитных ОВП проводилась по формуле:

$$\text{Заболеваемость ОВП} = \frac{\text{Число случаев ОВП среди детей до 15 лет} \times 100\,000}{\text{Число детей до 15 лет}}$$

Согласно стандартам ВОЗ, одним из показателей чувствительности или основным критерием эпидемиологического надзора за ОВП является показатель выявляемости количества случаев неполиомиелитных ОВП на 100 000 детей в возрасте до 15 лет. Если этот показатель меньше 1/100 000, это значит, что по всей вероятности система надзора упускает случаи ОВП.

Нами проводился анализ результатов вирусологических исследований, осуществляемых в процессе эпидемиологического надзора за острыми вялыми параличами. Материалом для вирусологических исследований являлись пробы фекалий от больных ОВП и контактировавших лиц, пробы фекалий здоровых детей из группы риска (воспитаники домов ребенка). Выделение и идентификацию полиовируса проводили с помощью стандартных вирусологических методик, рекомендованных ВОЗ.

Согласно критериям ВОЗ, вирусологическому исследованию должен быть в обязательном порядке подвергнут каждый больной с клиническими признаками на полиомиелит или с подозрением на полиомиелит, а поскольку ОВП является типичным проявлением полиомиелита, все больные с ОВП в обязательном порядке подвергаются вирусологическому исследованию и

рассматриваются как подозрительные на полиомиелит до окончательного установления диагноза. Для вирусологического исследования проводится забор 2 проб фекалий от каждого больного. Первую пробу фекалий исследуют после установления предварительного диагноза ОВП. Забор второй пробы фекалий проводят с интервалом в 24-48 часов, но не позже 14 дней с начала появления симптомов. Оптимальный объем исследуемых проб фекалий 4-8 граммов. Вирусологические исследования проводили в вирусологической лаборатории Центра по Контролю и Профилактике Заболеваний (ЦКПЗ) МЗ РА, с использованием трех клеточных культур: клетки рабдомиосаркомы человека (*RD*-клетки), чувствительные к полиовирусам, вирусам группы ЕСНО, некоторым вирусам группы Коксаки А, *L20В*-линия мышинных клеток (L-клеток), способная экспрессировать рецептор полиовируса, *Hep-2C-Cincinnati*-происходящие из эпидермоидной карциномы человека, чувствительной к полиовирусам и вирусам группы Коксаки В. Идентификацию изолятов осуществляли в реакции нейтрализации с использованием поликлональных иммунных антисывороток к ПВ 1, 2 и 3 типов и диагностических сывороток к энтеровирусом (Билтховен, Голландия). Для верификации и дальнейшей внутритиповой дифференциации выделенных изолятов последние в специальных контейнерах, с соблюдением температурного режима транспортировки (4-8⁰С) отправлялись в референс лабораторию аккредитованную ВОЗ. До 2007г. пробы отправлялись в Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова (г.Москва), а с 2007г. – в Национальный центр по контролю и профилактике заболеваний (г.Тбилиси).

Всего за 2003-2013гг. вирусологическому исследованию подвергнуто 950 проб фекалий, из них: 170 проб от больных с ОВП, 720 проб от контактировавших и 60 проб фекалий здоровых детей из группы риска (воспитанники домов ребенка), собранных за период 2003-2013гг.

Заключительная классификация случаев ОВП проводилась Национальным сертификационным комитетом РА на основе анализа клинических, эпидемиологических и вирусологических данных, которые представлялись в ежегодных отчетах ВОЗ «О мероприятиях по ликвидации полиомиелита». При классификации использовалась Международная классификация болезней 10-го пересмотра.

Для ряда показателей эпидемиологического надзора за ОВП проведен расчет экстенсивных показателей, выраженных в процентном соотношении, таких как целостность и своевременность предоставляемых отчетов, процент случаев ОВП, которые исследованы не ранее 60 дней, процент проб, доставленных в лабораторию в течение 3 дней с момента взятия проб, процент проб, которые полностью исследованы в течение 28 дней с начала поступления в лабораторию и выдачи результатов исследования и процент проб, из которых выделены энтеровирусы.

По критериям ВОЗ, целостность предоставляемых отчетов должна быть $\geq 90\%$, а своевременность должна быть $\geq 80\%$, (показатели предоставляются с 2010г.), и рассчитываются по следующим формулам

$$\text{Целостность (\%)} = \frac{\text{Число полученных, отчетов} \times 100\%}{\text{Число ожидаемых отчетов}} \times 100\%$$

$$\text{Своевременность (\%)} = \frac{\text{Число своевременно полученных отчетов} \times 100\%}{\text{Число ожидаемых отчетов}} \times 100\%$$

За 2010-2013гг. проанализировано 884 еженедельных отчетных формы, предоставляемых из лечебно-профилактических учреждений республики, которые, в свою очередь, собирались территориальными центрами гигиенического и противоэпидемического надзора МЗ РА. Критерий целостности и своевременности полученных отчетов составил 100% ($884 \times 100 / 884$, соответственно).

Для расчета показателей ОВП, расследования случаев ОВП в течение 48 часов после оповещения, а также взятия 2 проб фекалий (с интервалом в 1 день) в течение 14 дней с начала появления симптомов был применен такой показатель, как среднее арифметическое значение, которое вычисляется путем деления суммы значений переменной на количество значений и характеризует «центральное положение» количественной переменной.

$$\bar{X} = \frac{\sum X_i}{N}$$

где \bar{X} – среднее арифметическое значение, X_i – числовая величина (элемент выборки), N – число и \sum – сумма.

Нами проведен ретроспективный эпидемиологический анализ выявляемости ОВП до и после усиления эпидемиологического надзора.

Для определения достоверности различий в сравниваемых группах при расчете показателя расследований случаев ОВП в течение 48 часов после оповещения, а также взятие как минимум одной пробы фекалий, собранных в течение 14 дней с начала появления симптомов, нами был применен непараметрический критерий значимости «хи-квадрат».

Суть метода заключается в том, что в сравниваемых группах предполагается отсутствие различий в распределении совокупностей (отсутствие связи между исследуемыми факторами), т.е. формулируется Но-гипотеза. На основании этой гипотезы рассчитывается новое распределение признаков в совокупности по группам (расчет т.н. "ожидаемых чисел"). "Ожидаемые числа" сопоставляют с фактическими. Если Но-гипотеза верна, то теоретические и фактические числа должны совпасть, и рассчитанный "хи - квадрат" будет равен 0 (ожидаемых), либо отклонение теоретических чисел от фактических будет незначительно и полученный "хи-квадрат" не превысит своего критического значения.

Чем больше теоретические числа, рассчитанные на основе Но-гипотезы, будут отличаться от фактических, тем более "хи - квадрат" будет отличаться от

О, тем с большей вероятностью можно отклонить Но-гипотезу и говорить о статистической достоверности имеющихся различий в сравниваемых совокупностях.

"Хи-квадрат" рассчитывается по формуле:

$$\chi^2 = \sum \frac{(O - E)^2}{E}$$

где O – фактические данные;

E – "ожидаемые" теоретические числа, рассчитанные на основе Но-гипотезы.

При альтернативном распределении применяется упрощенная формула, которая рассчитывается на основе таблицы взаимной сопряженности-четырёхпольной таблицы (табл.1):

Таблица 1

Критерии значимости "хи -квадрат".

Воздействие	P₂	Q₂	Всего
P ₁	a	b	a+b
Q ₁	c	d	c+d
Всего	a+c	b+d	N

где

p – частота встречаемости признака в одной группе (p1) и другой (p2);

q – альтернативный p-показатель;

n – число наблюдений; a;b;c;d -абсолютные числа в клетках таблицы.

Рассчитанный по формуле "хи-квадрат" оценивается по таблице χ^2 :

В специальной таблице для критерия χ^2 существует величина, которая называется степенью свободы (f). Она служит для вычисления критерия при различном количестве колонок и строк в таблицах. Для таблиц 2×2 эта величина вычисляется следующим образом: количество колонок минус 1, умноженное на количество строк минус 1 $f=(c-1) (r-1)$, где c – число групп по горизонтали (без итоговых), r – число граф по вертикали (без итоговых).

Для таблиц 2×2 величина критерия χ^2 больше 3.84 показывает, что существует менее 5%-ной вероятности ($\chi^2 0,05$), что мы имеем дело со случайным распределением (Гисеке Й., ВОЗ, 2004).

Ниже приводятся таблицы 2 и 3 для расчета критерия значимости "хи-квадрат"

Таблица 2

Значение показателя взятия проб фекалий от больных ОВП в течение 48 часов после оповещения за 2003-2013гг.

Годы	Расслед. ≥ 2 дней	Расслед. ≤ 2 дней	Всего
2003-2009	a	b	a+b
2010-2013	c	d	c+d
Всего	a+c	b+d	N

Таблица 3

Значение показателя взятия проб фекалий от больных ОВП в течение 14 дней после оповещения за 2003-2013гг.

Годы	Взятие проб стула до 14 дней	Взятие проб стула после 14 дней	Всего
2003-2009	a	b	a+b
2010-2013	c	d	c+d
Всего	a+c	b+d	N

Статистическая обработка проспективной и ретроспективной вероятности регистраций ОВП в различных марзах Армении, а также вероятности появления случаев вакцино-ассоциированного паралитического полиомиелита (ВАПП) проводилась биномиальным распределением (распределение Бернулли), т.е. распределение вероятностей числа появлений некоторого события при повторных независимых испытаниях, если вероятность появления этого события в каждом испытании равна p ($0 \leq p \leq 1$). Если необходимо вычислить количество вариантов выбора X объектов из выборки, содержащей n элементов, следует воспользоваться формулой сочетаний (1):

$$(1) \frac{n!}{X!(n-X)!}$$

Однако при увеличении объема выборки n определить вероятность конкретной последовательности исходов становится труднее. В этом случае следует применить соответствующую математическую модель, описывающую биномиальное распределение количества вариантов выбора X объектов из выборки, содержащей n элементов.

$$(2) P(X) = \frac{n!}{X!(n-X)!} p^X (1-p)^{n-X}$$

где $P(X)$ – вероятность X успехов при заданных объемах выборки n и вероятность успеха p , $X = 0, 1, \dots, n$.

Обращаем внимание на то, что формула (2) представляет собой формализацию интуитивных выводов. Случайная величина X , подчиняющаяся биномиальному распределению, может принимать любое целое значение в диапазоне от 0 до n . Произведение $p^X(1-p)^{n-X}$ представляет собой вероятность конкретной последовательности, состоящей из X успехов в выборке, объем которой равен n . Величина (1) определяет количество возможных комбинаций, состоящих из X успехов в n испытаниях. Следовательно, при заданном количестве испытаний n и вероятности успеха p вероятность последовательности, состоящей из X успехов, равна $P(X) =$ (количество возможных последовательностей) \times (вероятность конкретной последовательности) (2).

Для проведения вышеописанного расчета используется Microsoft Office Excel.

В Microsoft Excel функция БИНОМРАСП применяется для вычисления вероятности в задачах с фиксированным числом тестов или испытаний, когда результатом любого испытания может быть только успех или неудача.

Функция использует следующие параметры:

- БИНОМРАСП (число успехов; число испытаний; вероятность успеха; интегральная)
- число успехов – это количество успешных испытаний;

- число испытаний – это число независимых испытаний (число успехов и число испытаний должны быть целыми числами);
- вероятность успеха – это вероятность успеха каждого испытания;
- интегральный – это логическое значение, определяющее форму функции.

Если данный параметр имеет значение ИСТИНА (=1), то считается интегральная функция распределения (вероятность того, что число успешных испытаний не менее значения "число успехов").

Если этот параметр имеет значение ЛОЖЬ (=0), то вычисляется значение функции плотности распределения (вероятность того, что число успешных испытаний в точности равно значению аргумента "число успехов").

Например, для расчета проспективной и ретроспективной вероятности регистраций ОВП в различных марзах Армении, при использовании формулы (2) получим следующую картину:

$$P(X=10)=11!/10!(11-10)!*(0.5)^{10}*(1-0.5)^{11-10}=0.000488281$$

Или, используя Excel, помещаем имеющиеся цифры в соответствующие поля диалогового окна: число успехов – 10, число испытаний – 11, вероятность успеха – 0.5 и в поле интегральное вводим значение ИСТИНА и получаем результат: вероятность успеха составляет 0.000488281.

Для расчета такого показателя, как процент случаев ОВП, которые исследованы не ранее 60 дней, для выявления остаточных параличей и слабости (цель $\geq 80\%$), была рассчитана медиана (median), так как в использованных цифрах были такие, которые имели резко колеблющиеся значения, то не было целесообразным рассчитывать среднеарифметическое значение указанного показателя.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

ГЛАВА 3. ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО НАДЗОРА ЗА ПОЛИОМИЕЛИТОМ И ОСТРЫМИ ВЯЛЫМИ ПАРАЛИЧАМИ В АРМЕНИИ

Основной стратегией эффективного эпидемиологического надзора за полиомиелитом на этапе глобальной иррадикации последнего является надзор за острыми вялыми параличами. Последний случай полиомиелита в Армении был зарегистрирован в 1995 году, а с 1996 года была внедрена система эпидемиологического надзора за ОВП.

Все страны, вовлеченные в эпидемиологический надзор за ОВП, должны следовать соответствующим критериям ВОЗ.

Оценка эпидемиологического надзора за ОВП в Армении нами проводилась согласно следующим критериям ВОЗ: показателя 1-2 случаев ОВП на 100 000 детей до 15 лет; целостность и своевременность предоставляемых отчетов; расследования случаев ОВП в течение 48 часов после оповещения; взятия 2 проб фекалий (с интервалом в 1 день) в течение 14 дней с начала появления симптомов; случаев ОВП повторно клинически осмотренных не ранее 60 дней; проб, доставленных в лабораторию в течение 3 дней с момента взятия; проб, которые полностью исследованы в течение 28 дней с начала поступления в лабораторию и выдачи результатов исследования и проб, из которых выделены энтеровирусы.

Согласно решению ВОЗ, необходимо обследовать всех детей до 15 лет с ОВП, независимо от принадлежности этих случаев по клиническим данным как к полиомиелиту, так и к другим заболеваниям, с последующим расчетом показателя 1-2 случая ОВП на 100 000 детей до 15 лет (2 случая для эндемичных стран и стран, где необходим усиленный эпидемиологический надзор), который является одним из основных целевых индикаторов эффективного эпидемиологического надзора, поскольку основным симптомом

полиомиелита является остро возникающий вялый паралич, который может наблюдаться и при других заболеваниях, таких как синдром Гийена-Барре, поперечный миелит, детский церебральный паралич, энтеровирусный менингит, вызванный вирусом Коксаки или ЕСНО, и т.д.

Согласно данным отчетных форм за 2003-2013гг., в Армении было зарегистрировано 170 случаев острых вялых параличей. Материалом вирусологических исследований служили 950 проб фекалий от больных ОВП, контактировавших и здоровых детей из группы риска (воспитанники домов ребенка).

Данные показателя заболеваемости неполиомиелитных ОВП за 2003-2013гг. представлены в таблице 4.

Таблица 4

Показатель заболеваемости неполиомиелитных ОВП в Армении за 2003-2013гг.

Годы	Абсолютные числа ОВП	Показатель неполиомиелитных ОВП
2003	13	1.7
2004	12	1.6
2005	10	1.4
2006	8	1.2
2007	16	2.5
2008	17	2.8
2009	9	1.5
2010	13	2.1
2011	21	3.5
2012	29	4.9
2013	22	3.8

Как видно из таблицы 4, показатель заболеваемости неполиомиелитных острых вялых параличей за 2003-2013 годы колебался от 1.2 до 4.9. Самый низкий показатель неполиомиелитных ОВП был зарегистрирован в 2006 году: 1.2 (8 случаев НП ОВП), самый высокий показатель – в 2012 году 4.9 (29

случаев НП ОВП). Показатель, зарегистрированный в 2012г. был самым высоким не только за исследуемый период, но и за весь период, начиная с 1996г., когда прекратилась регистрация случаев полиомиелита, вызванного диким полиовирусом на территории Армении, (с 1997г. по 2003г. показатель колебался от 1.4 до 2.37), что является результатом усиления эпидемиологического надзора за ОВП. Нами также проведен анализ заболеваемости острых вялых параличей во всех 10 марзах Армении и г.Ереване (табл. 5, рис.1).

Таблица 5

*Анализ заболеваемости острыми вялыми параличами
в 10 марзах Армении и г.Ереване.*

Марзы	Абсолютные числа	Показатель неполиомиелитных ОВП в %
Арагацотн	8	4,7
Арарат	12	7
Армавир	15	8,9
Гегаркуник	14	8,2
Лори	10	5,9
Котайк	14	8,2
Ширак	24	14,1
Сюник	12	7
Вайоц Дзор	2	1,2
Тавуш	1	0,6
г.Ереване	58	34,1

Приведенные данные констатируют, что случаи ОВП (170) регистрировались во всех марзах Армении и в г.Ереване. Так, в марзе Арагацотн 8 случаев ОВП (4,7%), в Арарате – 12 (7%), Армавире – 15 (8,9%), Гегаркунике – 14 (8,2%), Лори – 10 (5,9%), Котайке – 14 (8,2%), Шираке – 24 (14,1), Сюнике – 12 (7%), Вайоц Дзоре – 2 (1,2%), Тавуше – 1 (0,6%) и в г.Ереване – 58 (34,1%).

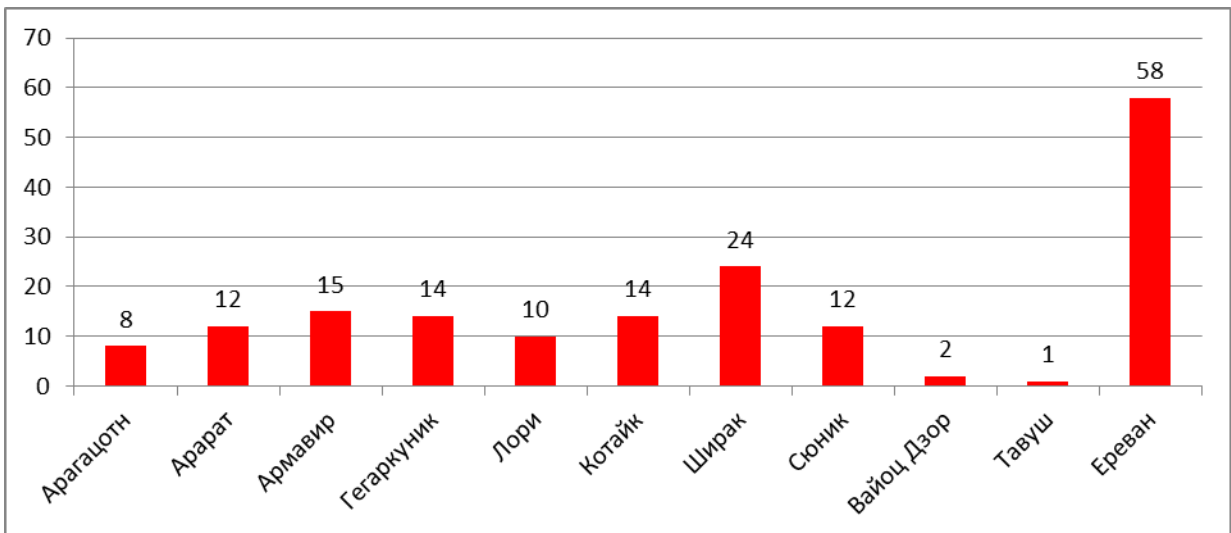


Рисунок 1. Географическая распространенность ОВП по марзам и г.Ереване в Армении за 2003-2013гг.

Наиболее активным в плане регистрации случаев ОВП является г.Ереван, это объясняется густой населенностью и численностью детей в возрасте от 0 до 15 лет, что представлено в рисунке 2.

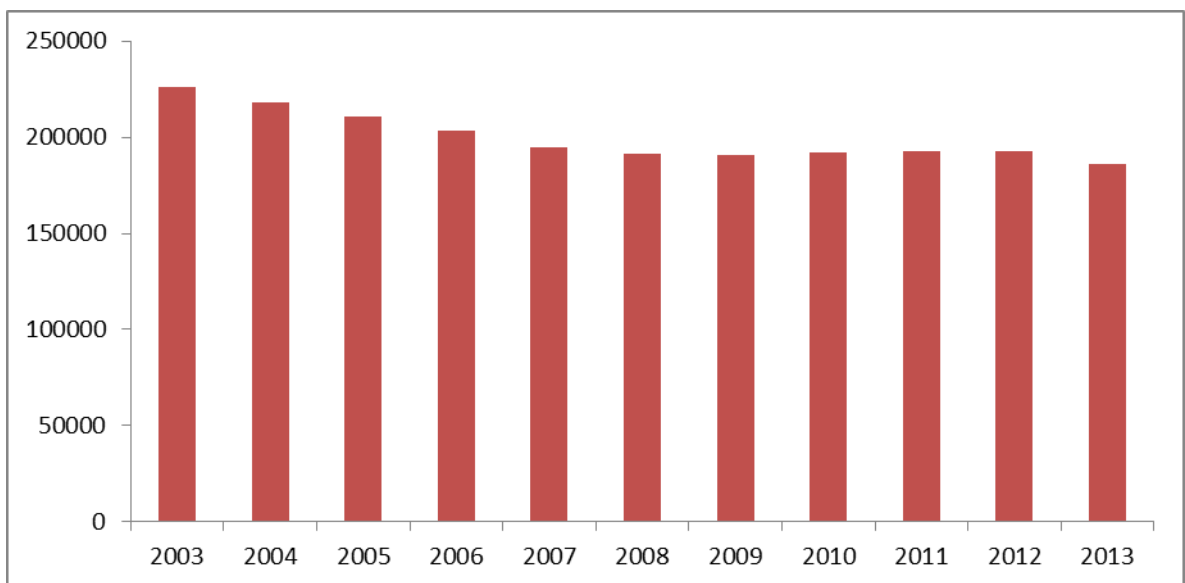


Рисунок 2. Графическое изображение числа детей в возрасте от 0 до 15 лет в г.Ереване за 2003-2013гг.

Вторым по активности выявляемости ОВП является Ширакский марз (24 случая), что также объясняется численностью населения.

Таблица 6

Количество детей в возрасте от 0 до 15 лет, выраженное в абсолютных числах в РА за 2003-2013гг.

Годы	Количество детей
2003	752446
2004	723139
2005	695818
2006	664517
2007	624421
2008	607601
2009	598451
2010	594113
2011	590538
2012	590538
2013	570681

Как видно из таблицы 6 и рисунка 2, количество детей указанного возраста уменьшается из года в год, причем данная тенденция отмечается как в г. Ереване, так и в целом по всей республике.

После вспышки полиомиелита в Таджикистане в 2010г. эпидемиологический надзор за ОВП в Армении был усилен. В 2010г. была внедрена система еженедельного мониторинга за ОВП во всех лечебно-профилактических учреждениях (неврологические, травматологические, педиатрические и инфекционные отделения/кабинетах) на предмет раннего выявления ОВП и систему обратной связи. Число медицинских учреждений, представляющих еженедельный отчет по ОВП, составило 107. Нами выявлено, что число зарегистрированных случаев ОВП до и после усиления эпидемиологического надзора за ОВП за последние 4 года (2010-2013гг.) достоверно повысилось ($p < 0.03$) (табл. 7).

Таблица 7

Среднеарифметические значения случаев ОВП до и после усиления эпидемиологического надзора в 10 марзах Армении и г.Ереване.

Марзы	Pre-mean	Post-mean	$p=0.5$
Арагацотн	0.714285714	0.75	1
Арагат	1	1.25	1
Армавир	1.714285714	0.75	0
Гагаркуник	1.142857143	1.5	1
Лори	0.857142857	1	1
Котайк	0.571428571	2.5	1
Ширак	1.142857143	4	1

Сюник	1	1.25	1
Вайоц Дзор	0	0.5	1
Тавуш	0.142857143	0	0
Ереван	3.857142857	7.75	1

Мониторинг 7-летнего периода наблюдения (2003-2009гг.) выявил 85 случаев ОВП, где среднеарифметическое значение (\bar{X}) составило 12.1, в то время как за последние 4 года (2010-2013гг.) мониторинга было выявлено также 85 случаев ОВП, однако среднеарифметическое значение (\bar{X}) составило 21.3, а критерий достоверности $p < 0.03$.

Как известно, важным показателем качества проводимого эффективного эпиднадзора является обнаружение территорий, в которых случаи ОВП не выявляются, так называемые «молчащие» территории. За указанные годы число случаев ОВП было зарегистрировано в 8 марзах республики и в г.Ереване за исключением марзов Вайоц Дзор и Тавуш, которые считались «молчащими». В Тавушском марзе за 2003-2009гг. был зарегистрирован только один случай ОВП в 2009г. (показатель заболеваемости неполиомиелитных ОВП – 3.8). После усиления эпидемиологического надзора, в марзе Вайоц Дзор, который считался «молчащей» территорией, (с 2003 по 2009гг.) в 2011г. и в 2013г. было зарегистрировано по одному случаю ОВП (показатель заболеваемости неполиомиелитных ОВП 9,7 и 10,4, соответственно). Самая высокая заболеваемость ОВП была зарегистрирована в г.Ереване: в 2012г. 12 случаев ОВП (6.2), что объясняется высокой плотностью населения и тесными контактами. Незначительное улучшение выявляемости ОВП наблюдалось в Ширакском (5 случаев в 2011г. и по 4 случая в 2012 и 2013гг.) и в Котайском марзах (по 3 случая в 2011-2013гг.), после усиления эпидемиологического надзора. За указанный период во всех 10 марзах РА были зарегистрированы случаи ОВП, кроме 10 населенных пунктов (Талин, Мецмор, Гугарк, Ани, Ашоцк, Мегри, Вайк, Иджеван, Дилижан и Тавуш), в которых за указанный период не было зарегистрировано ни одного случая ОВП. Следует отметить, что показатель заболеваемости неполиомиелитных ОВП рассчитывался и на марзовом

уровне, соответственно, используя термин «молчащий», мы подразумеваем нулевую отчетность также на марзовом уровне. Согласно нашим данным, почти половина указанных населенных пунктов (Вайк, Иджеван, Дилижан и Тавуш) территориально входят в те марзы, которые считаются «молчащими» или в те марзы, где зарегистрировано наименьшее количество ОВП. В этой связи считаем необходимым отметить, что статус «молчащий», присваивается после отсутствия регистрации случаев ОВП в течение одного года на данной территории.

Однако необходимо отметить, что независимо от количества зарегистрированных в абсолютных цифрах случаев ОВП в г.Ереване за исследуемый период, интенсивные показатели заболеваемости меняются соразмерно количеству детей до 15 лет. Как было отмечено, в 2012 г. в абсолютных цифрах превалировал г.Ереван, однако по интенсивным показателям лидирующая роль принадлежит марзу Лори, где было зарегистрировано 4 случая ОВП, а показатель заболеваемости был 8.0.

Исходя из численности детей от 0 до 15 лет за исследуемый 11-летний период в марзах республики и в г.Ереване, нами был произведен расчет проспективной и ретроспективной вероятности возникновения случаев ОВП во всех марзах Армении и в г.Ереване. Статистическую обработку материала проводили, используя математическую модель биномиального распределения Бернулли. Основными параметрами исследования являлись:

- численность детей по марзам и г.Еревана от 0 до 15 лет за 11-летний период
- минимальное количество детей от 0 до 15 лет каждого марза и г.Еревана за 1 год
- ожидаемое и наблюдаемое число случаев ОВП
- процент вероятности регистрации острых вялых параличей, как в каждом наблюдаемом году (за 2003-2013гг.), так и за 11-летний период наблюдения (табл. 8).

Таблица 8

Математическая модель ретроспективной и проспективной вероятности возникновения случаев ОВП в Армении за 2003-2013гг.

Марзы	Число детей от 0-15 лет за 11- летний период	Ожидаемое число случаев ОВП	Наблюдаемое число случаев ОВП	Наблюдаемое $e >$ ожидаемого	Минимально е число детей от 0-15 лет за 1 год	Вероятность (0/за 1 год)	Вероятность (0/11 лет)
Арагацотн	339,575	3.4	8	1	26685	76.6%	5.31%
Арарат	630,737	6.3	12	1	51918	59.5%	0.33%
Армавир	648,836	6.5	15	1	52984	58.9%	0.29%
Гегаркуник	592,319	5.9	14	1	47882	62.0%	0.52%
Лори	600,262	6.0	10	1	44823	63.9%	0.72%
Котайк	598,724	6.0	14	1	51024	60.0%	0.37%
Ширак	645,585	6.5	24	1	47332	62.3%	0.55%
Сюник	331,562	3.3	12	1	26466	76.7%	5.44%
Вайоц Дзор	125,680	1.3	2	1	9525	90.9%	35.07%
Тавуш	300,939	3.0	1	0	25146	77.8%	6.29%
Ереван	2,198,044	22.0	58	1	186332	15.5%	0.00%

Данные таблицы свидетельствуют, что в целом во всех марзах Армении, число зарегистрированных случаев ОВП было больше ожидаемых. На наш взгляд, большой интерес представляет процентная вероятность ежегодной нулевой регистрации случаев ОВП в марзах, которая колеблется от 58.9% (марз Армавир) до 90.9% (марз Вайоц Дзор), кроме г.Еревана (15.5%), что это отнюдь не означает, ослабление эпидемиологического надзора за выявляемостью ОВП.

Необходимо продолжать активный эпидемиологический надзор в лечебно-профилактических учреждениях на предмет раннего выявления острых вялых параличей и обеспечения обратной связи как с ЛПУ, так и с учреждениями на национальном уровне, в противном случае процент регистрируемых ОВП снизится по сравнению с ожидаемым.

Ярким примером выявления и регистрации ОВП после усиления эпидемиологического надзора является марз Вайоц Дзор, где согласно математической модели вероятность ежегодной нулевой регистрации ОВП

составляет 90.9%, однако в 2011 и 2013гг. были зарегистрированы по одному случаю ОВП. В таком подходе заключается и краеугольный камень данного эпидемиологического надзора.

Необходимо отметить и снижение вероятности нулевой регистрации случаев ОВП за 11-летний период, по сравнению с вероятностью ежегодной регистрации случаев ОВП, который находится в интервале 0.29% до 35%, не считая г.Ереван (0%), где число регистрируемых ОВП колеблется от 1 до 58.

При проведении анализа вероятности регистрации случаев ОВП за 11-летний период нами отмечается марз Тавуш, где вероятность нулевой регистрации ОВП за этот период составляет 6.29%. Хотя один случай был зарегистрирован в 2009г., однако общее число зарегистрированных случаев ОВП меньше ожидаемых в 3 раза. Здесь необходимо отметить и Сюникский марз, где процент ежегодной вероятности нулевой регистрации и кумулятивной регистрации за 11 лет составил 76.7% и 5.44%, соответственно, однако число случаев ОВП (12) почти в 4 раза больше ожидаемых (3.3).

Единственной административно-территориальной единицей, где ежегодно регистрировались случаи ОВП, был г.Ереван, несмотря на 15%-ную вероятность ежегодной нулевой регистрации ОВП.

Результаты ретроспективного эпидемиологического анализа полового распределения 170 случаев ОВП представлены в таблице 9.

Как видно из таблицы 9 и рисунка 3, большинство заболевших 104 случая (61.0%) составляют мальчики, а 66 случаев (39.0%) девочки.

Таблица 9

*Половое распределение случаев ОВП Армении за 2003-2013гг.,
выраженное в абсолютных цифрах.*

Годы	Мальчики	Девочки
2003	4	9
2004	10	2
2005	5	5
2006	6	2
2007	8	8

2008	8	9
2009	6	3
2010	8	5
2011	16	5
2012	21	8
2013	12	10
Всего	104	66

Соотношение мальчиков и девочек составляет (104/66) 1.6 : 1.

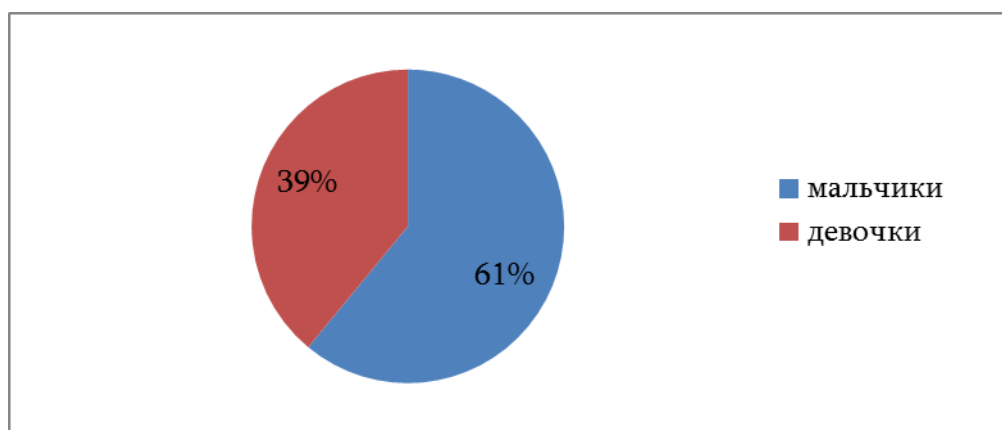


Рисунок 3. Половое распределение случаев ОВП в Армении за 2003-2013гг., в %.

С целью выяснения возрастного распределения случаев ОВП нами выделены 5 возрастных групп: от 0 до 1 года; 1-4; 5-9; 10-14 и 15-19 (рис. 4)

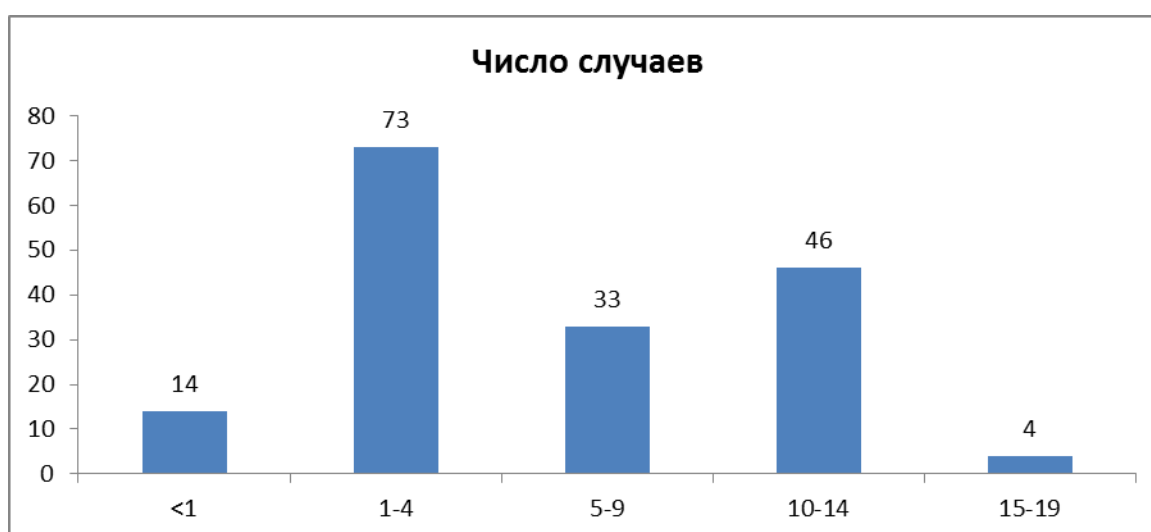


Рисунок 4. Возрастное распределение случаев ОВП в Армении за 2003-2013гг.

Средний возраст детей с диагнозом ОВП составил 71.2 месяца (6 лет), минимальный возраст – 25 дней, максимальный возраст – 16 лет. Доминирующая роль принадлежит детям в возрасте от одного до четырех лет – 73 случая, что составляет 43% (рис. 4).

Из числа зарегистрированных случаев ОВП, 69% (117 случаев), по результатам заключительной классификации Национального сертификационного комитета (НСК), основанной на Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), диагностировались как синдром Гийена-Барре (код по МКБ-10 G61.0) и другие демиелинизирующие заболевания (G36.x и G37.x) и этими заболеваниями в основном болеют представители мужского пола, то не удивительно, что большинство заболевших – мальчики (G 61.0, 60 случаев).

На рисунке 5 представлена распространенность случаев ОВП по марзам, которые окончательно диагностировались как синдром Гийена-Барре (G61.0, 90 случаев), где большинство случаев этого синдрома было зарегистрировано в г.Ереване и Ширакском марзе, 27 и 15 случаев, соответственно.

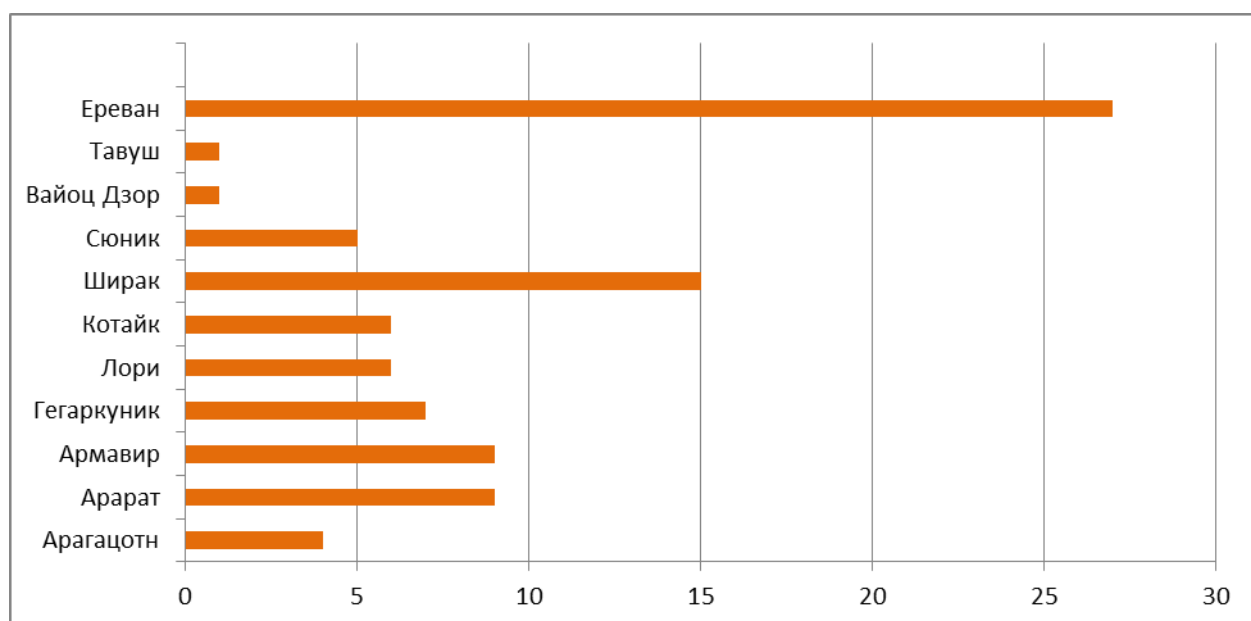


Рисунок 5. Распространенность ОВП окончательно диагностированных как синдром Гийена-Барре на территории Армении за 2003-2013гг.

Необходимо отметить, что термин острый вялый паралич используется как первичный, в дальнейшем окончательный диагноз формулируется после клинического и лабораторного обследования больного комиссионно, следовательно согласно данным НСК остальные нозологии распределились следующим образом (рис. 6):

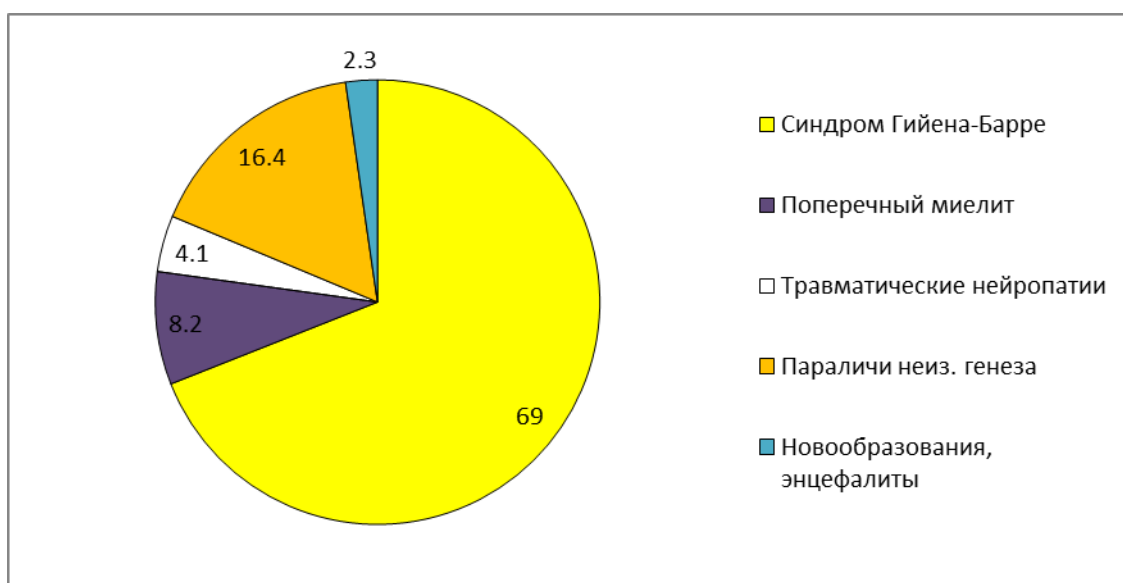


Рисунок 6. Заключительная классификация случаев острых вялых параличей

по МКБ-10 в Армении за 2003-2013гг., в %.

Вторыми по частоте после синдрома Гийена-Барре следуют ОВП, диагностируемые как параличи неизвестного генеза – 28 случаев (16.4%). Согласно МКБ-10, под параличами неизвестного генеза подразумеваются такие диагнозы, как моноплегия нижней конечности (G83.1), параплегия и тетраплегия (G82.x), другие и неуточненные синдромы, и признаки, относящиеся к нервно- и костно-мышечной системам (R29.8) и другие расстройства периферической нервной системы (G64). Далее следует острый поперечный миелит – 14 случаев (8.2%), травматические нейропатии – 7 случаев (4.1%), которые включают поражение нервных корешков и сплетений (G54) и другие мононевропатии (G58). Остальные четыре случая ОВП

относятся к новообразованиям, параличу Белла, энцефалиту и энцефаломиелиту, что составляет 2,3%.

Одним из важнейших критериев эффективности проводимого эпидемиологического надзора за ОВП является своевременное расследование всех случаев ОВП в течение 48 часов после оповещения, с целью обеспечения целевого индикатора более 80%. За исследованный 11-летний период данный показатель в Армении составляет 80% и более. Считаю необходимым отметить, что показатель своевременного расследования случаев заметно улучшился, после усиления эпидемиологического надзора с 2010 года (табл. 10).

Таблица 10

Показатель статистической значимости расследования случаев ОВП в течение 48 часов после оповещения в Армении за 2003-2013гг.

Годы	Расследование ≥ 2 дней	Расследование ≤ 2 дней	Всего
2003-2009	14	71	85
2010-2013	4	81	85
Всего	18	152	170

$$\chi^2 \text{ (Хи-квадрат)} = (14-9)^2/9 + (71-76)^2/76 + (4-9)^2/9 + (81-76)^2/76 = 6.21$$

Полученное значение χ^2 считается статистически значимым, так как для таблиц 2×2, критерий χ^2 должен быть выше 3.84.

Результаты статистической обработки среднеарифметических значений показателей расследования случаев ОВП в течение 48 часов после оповещения, представлены в таблице 11 и на рисунке 7.

Таблица 11

Среднеарифметические значения показателя расследования случаев ОВП в течение 48 часов после оповещения в Армении за 2003-2013гг.

Годы	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
			5		7	8	9	0	1	2	3

Ср.арифм	0,38	0,83	0,8	1,12	2,25	2,23	0,77	1,38	0,61	0,41	0,4
м	4	3		5							

$$\text{Ср. арифм.}(X) = 0,384+0,833+0,8+1,125+2,25+2,23+0,77+1,38+0,61+0,41+0,4/11 = 1,01$$

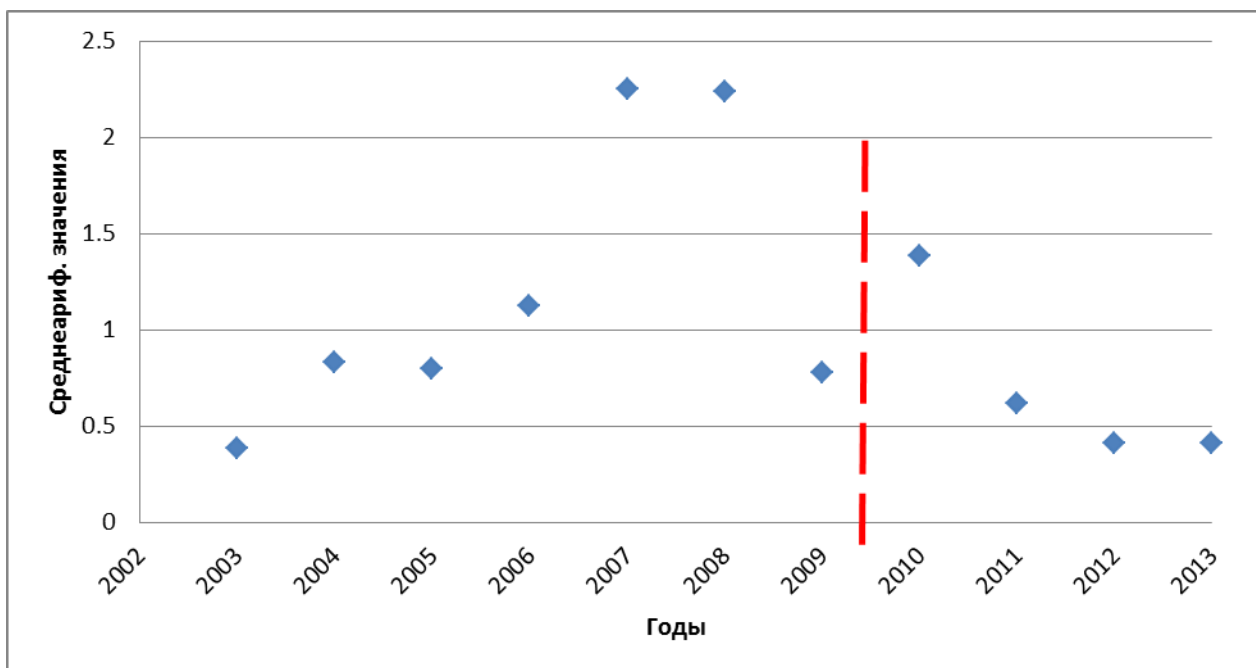


Рисунок 7. Средние значения расследования случаев ОВП в течение 48 часов после оповещения в Армении за 2003-2013гг.

Это свидетельствует о расследовании всех случаев ОВП в среднем в течение одного дня.

Существенным индикатором эпидемиологического надзора за ОВП является также исследование 2 образцов фекалий больных ОВП в течение 14 дней после появления клинических симптомов (цель $\geq 80\%$), где после проведенного нами анализа, можно констатировать, что последний, оставаясь на высоком уровне, не изменился после усиления эпидемиологического надзора (табл. 12).

Таблица 12

Показатель статистической значимости исследованных проб фекалий в течение 14 дней после начала заболевания у больных с ОВП в Армении за 2003-2013гг.

Годы	Количество исследованных проб фекалий после 14 дней	Количество исследованных проб фекалий до 14 дней	Всего
2003-2009	8	77	85
2010-2013	6	79	85
Всего	14	156	170

$$\chi^2 \text{ (Хи-квадрат)} = (8-7)^2/7 + (77-78)^2/78 + (6-7)^2/7 + (79-78)^2/78 = 0.31,$$

что является статистически не достоверным.

Таблица 13

Среднеарифметические значения показателя исследования образцов фекалий

у больных ОВП в течение 14 дней после появления симптомов.

Годы	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Ср.арифм	6,76	6,66	6,5	8,25	8,81	4,58	4,88	9,92	5,23	4,06	2,95

$$\text{Ср.арифм. (X)} = 6,76+6,66+6,5+8,25+8,81+4,58+4,88+9,92+5,23+4,06+2,95/11 = 6,23$$

Данные таблицы свидетельствуют, что в Армении за 2003-2013гг. исследование 2 образцов фекалий в течение 14 дней после начала клинических симптомов составляет в среднем 6.23 дня (табл. 13).

Однако для вычисления индекса эпидемиологического надзора необходимо не только рассчитать показатель исследования образцов фекалий в течение 14 дней после оповещения, но и показатель исследования образцов фекалий в течение 14 дней после оповещения с интервалом как минимум в один в день. Цель указанного индекса должна составлять >0.8, (официально в годовых отчетах данный индекс эпидемиологического надзора рассчитывался за 2010-2013гг.), но нами произведен расчет и за 2003-2009 гг.

Используя метод ретроспективного эпидемиологического анализа, нами вычислен индекс эпидемиологического надзора за ОВП также и за 2003 и 2009гг.

Таблица 14

Показатели количества случаев ОВП с правильно собранными образцами фекалий, выраженными в процентах, в Армении за 2003-2013гг.

Годы	Случаи ОВП, как минимум с одной пробой фекалий, собранной за 14 дней от начала паралича	Случаи ОВП с двумя пробами фекалий, собранными за 14 дней от начала паралича с интервалом, как минимум, 1 день	Индекс эпидемиологического надзора за ОВП
2003	92.3%	92.3%	0.92
2004	91.7%	91.7%	0.92
2005	100%	100%	1
2006	75%	75%	0.7
2007	87.5%	56.2%	0.6
2008	94.2%	88.3	0.9
2009	88.89%	88.89%	0.9
2010	61.5%	61.5%	0.62
2011	90.5%	90.5%	0.9
2012	100%	100%	1
2013	100%	100%	1

Из таблицы 14 видно, что индекс эпидемиологического надзора за ОВП самым низким был в 2007 и в 2010 годах 0.6 и 0.62, соответственно, однако после усиления эпидемиологического надзора, намечается тенденция к повышению, и за последние 3 года 2011, 2012 и 2013гг. составляет 0.9, 1.0, 1.0, соответственно.

При проведении сравнительного анализа показателя взятия проб фекалий в течение 14 дней с интервалом как минимум в 1 день после начала заболевания до и после усиления эпидемиологического надзора, нами установлено, что критерий значимости χ^2 (хи-квадрат) выше по сравнению с значением χ^2 показателя взятия проб фекалий в течение 14 дней после начала заболевания, однако, считается статистически не значимым, так как для таблиц 2×2, критерий χ^2 должен быть выше 3.84, и только в этом случае мы могли бы утверждать, что показатель взятия проб кала в течение 14 дней с

интервалом как минимум в 1 день после начала заболевания, статистически значимо усилился после усиления эпидемиологического надзора в 2010 году (табл. 15).

Таблица 15

Показатель статистической значимости взятия проб фекалий в течение 14 дней с интервалом как минимум в 1 день после начала заболевания, у больных с ОВП в Армении за 2003-2013гг.

Годы	Взятие проб стула после 14 дней от начала паралича с интервалом как минимум 1 день	Взятие проб стула до 14 дней от начала паралича с интервалом более 1 дня	Всего
2003-2009	13	72	85
2010-2013	6	79	85
Всего	19	151	170

χ^2 (хи-квадрат) = $(13-9.5)^2/9.5 + (72-75.5)^2/75.5 + (6-9.5)^2/9.5 + (79-75.5)^2/75.5 = 2.90$

Отмечается улучшение в процессе забора проб фекалий от больных с ОВП, в частности, если ранее до 2011 года пробы фекалий больного и контактировавших переправлялись в референс-лабораторию одновременно, что занимало определенное время, пока поступали пробы от контактировавших, то начиная с 2011г. пробы фекалий, взятые у больного с ОВП, немедленно транспортируются в референс-лабораторию, без ожидания взятия проб от контактировавших.

Следующими индикаторами эффективного эпидемиологического надзора за ОВП являются процент проб фекалий, доставленных в лабораторию в течение 3 дней с момента взятия проб (цель $\geq 80\%$) и процент проб, доставленных в лабораторию в «нормальном» состоянии (цель $\geq 90\%$). Под понятием «нормальное» состояние подразумевается обеспечение холодной цепи (4-8°C), объем фекалий ≥ 8 гр, целостность и сохранность образцов и наличие соответствующих документов. За исследуемый период все образцы проб фекалий, доставленных в референс-лабораторию, соответствовали установленным индикаторам, а нарушений зарегистрировано не было.

Немаловажным показателем эффективности эпидемиологического надзора за ОВП является процент случаев ОВП, которые повторно клинически осмотрены (ПКО) не ранее 60 дней и не позже 90 дней после начала паралича, для выявления остаточных параличей и слабости (цель $\geq 80\%$). Данный индикатор имел разные тенденции, местами с нарушением целевого показателя, т.е. меньше 80%. В 2007г. было зарегистрировано 16 случаев ОВП, и показатель составил 50%, поскольку 7 случаев были повторно клинически осмотрены после 90 дней, а 1 случай до 60 дней. В 2008г. было зарегистрировано 17 случаев ОВП, из которых 4 случая были повторно рассмотрены после 90 дней, что составляет 76.5%, три случая ОВП из зарегистрированных 13 были осмотрены после 90 дней в 2010г., целевой показатель составил 77%. Начиная с 2011г., этот показатель улучшается, в частности в 2011г. из зарегистрированного 21 случая ОВП только 3 случая были осмотрены после 90 дней, что составляет 85.7%, в 2012г. и 2013г. данный показатель составляет 100% и 95.5%, соответственно.

Считаем необходимым отметить, что за 2003-2006гг. повторный клинический осмотр проводился через 90 дней от начала появления симптомов.

Ретроспективный эпидемиологический анализ данных выявил, что за указанный период 2 случая в 2006г. и 3 случая в 2007г. не были осмотрены. Примечательно также, что за 2003-2006гг. ПКО проводились календарно в тот же день соответствующего месяца, ровно через 90 дней с начала появления симптомов, например "дата начала симптомов 20.02.2006" "дата ПКО 20.05.2006" и т.д., что не наблюдается в последующих годах. С 2007 по 2013гг. ПКО проводились в разное время, в среднем через 70 дней после появления симптомов (рис. 8). В 2007г. один случай был осмотрен на 45 день, и один случай в 2013г. был осмотрен на 56 день после появления симптомов, что не отразилось на целевом индикаторе 93.7% и 95.5%, соответственно.

Необходимо отметить, что в 2010г. 2 случая ОВП были повторно осмотрены через 6 и 5 месяцев, соответственно.

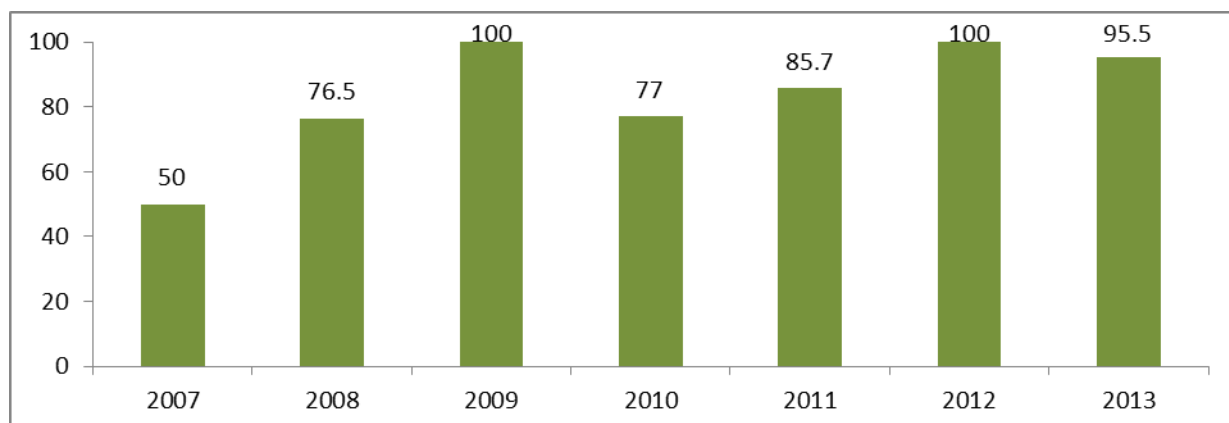


Рисунок 8. Случаи ОВП, повторно клинически осмотренных (ПКО) в течение 60-90 дней с начала развития паралича за 2007-2013гг., в %.

Повторный клинический осмотр 170 больных ОВП выявил 37 больных с остаточным параличом: доминирующая роль принадлежит синдрому Гийена-Барре – 21 случай (57%), острый поперечный миелит – 4 (10.8%), параплегия и тетраплегия – 2 (5.4%), другой энцефалит, миелит и энцефаломиелит/постинфекционный энцефалит и энцефаломиелит – 2 (5.4%), другие расстройства периферической нервной системы – 1 (2.7%), другие и неуточненные синдромы и признаки, относящиеся к нервно- и костно-мышечной системам (КМС) – 1 (2.7%), другие демиелинизирующие болезни ЦНС – 2 (5.4%), поражение нервных корешков и сплетений – 1 (2.7%), другая форма острой диссеминированной демиелинизации – 2 (5.4%) и мононевропатии нижней конечности – 1 (2.7%) (рис. 9).

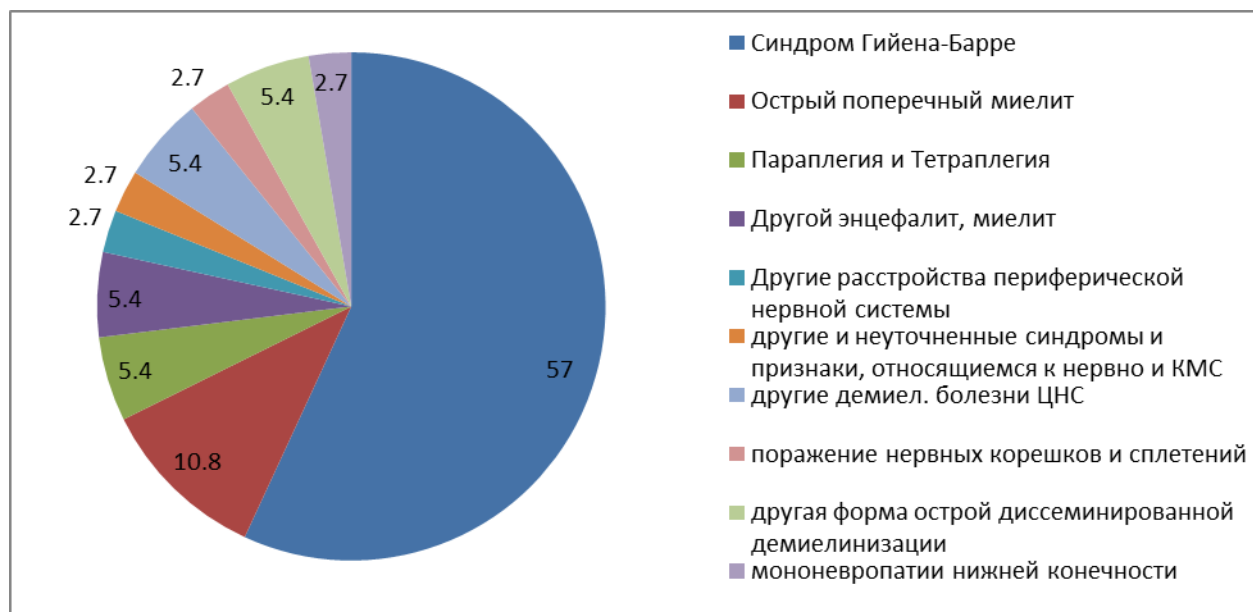


Рисунок 9. Заключительная классификация случаев острых вялых параличей

с остаточными явлениями при повторном клиническом осмотре по МКБ-10 в Армении за 2003-2013гг., в %.

Считаем целесообразным описать несколько клинических случаев ОВП:

Медицинская карта N 3245/392. Больной Гаспарян А. 5 лет. Поступил в медицинский центр "Сурб Аствацамайр" г.Еревана 17.05.2013г. с предварительным диагнозом ревматический артрит, болевой синдром, стволовой энцефалит, проявляемый симптомами слабости, рвоты, гнусавостью и невозможностью передвигаться. Болезнь началось с болями в области живота, с последующим переходом болей на нижние конечности (в основном, правая нога), нарушением функции органов таза, головными болями и последующим развитием менингеальной симптоматики. При поступлении в больницу состояние больного оценено как тяжелое. Температура 36.6°C, АД – 80/40, гемоглобин – 160, кожные покровы чистые, отмечается гиперемия щек, конечности холодные, мышечный тонус снижен, дыхание ритмичное, аускультативно в легких жестковатое ослабленное дыхание, симметричное с двух сторон, сердечные тоны приглушены, ритмичные, сознание сохранено. Небные и глотательные рефлексы снижены. Менингеальные симптомы выражены, выражены симптомы натяжения Нера и Лассега. Параличи не ассиметричные. Общий и биохимические анализы

крови и мочи в норме, за исключением небольшого лейкоцитоза в крови (10,0). При проведении компьютерной томографии головного мозга очаговой патологии и новообразований не выявлено. По результатам спинно-мозговой пункции цитоз был равен нулю, белки 0,66, а также обнаружено незначительное количество мезотелиальных клеток. Исследования на выявление вирусов простого герпеса и Эпштейн-Барра были отрицательными. Сонография органов брюшной полости патологии не выявила. 18.05.2013г. и 19.05.2013г. у больного взяты 2 образца фекалий с интервалом в один день для проведения вирусологических исследований на выявление диких и вакцинных штаммов полиовируса, а также других неполиомиелитных энтеровирусов. Результаты вирусологических исследований отрицательны.

Клинический диагноз: инфекционно-аллергическая полирадикулонейропатия (синдром Гийена-Барре). **Лечение:** плазмаферез, витамины, инфузионная терапия. Больной выписан из больницы 13.06.2013г. в удовлетворительном состоянии. Повторный клинический осмотр был проведен 19.07.2015г., остаточных параличей не наблюдалось. Клинический диагноз в последствии был подтвержден НСК.

Медицинская карта N 4115/512. Больной Погосян А. 4 года. Поступил в медицинский центр "Сурб Аствацамайр" г.Еревана 01.07.2012г. с предварительным диагнозом инфекционно-аллергическая полинейропатия, синдром Гийена-Барре, ОРВИ, фолликулярная ангина. При поступлении состояние больного тяжелое, отмечались ослабление глотательного рефлекса, мышечная слабость, невозможность передвигаться. Температура 36.6°C, АД – 88/56, частота пульса – 100, гемоглобин снижен – 116, сознание сохранено, кожные покровы затемненные, дыхание спонтанное, ритмичное, поверхностное, аускультативно в легких везикулярное симметричное дыхание с двух сторон, сердечные тоны приглушены, ритмичные, живот мягкий, печень пальпируется по краю правого ребра. Небные и глотательные рефлексы снижены. Также отмечается гиперемия задней стенки глотки и увеличение небных миндалин II степени. Стул полуоформленный, мочеиспускание безболезненное. Менингеальные симптомы не выявляются, отмечается

болезненность в области икроножных мышц, симптомы натяжения Лассега и Нера положительные, имеется гнусавость голоса. Отмечаются неассимметричные парезы конечностей. Пассивные движения в верхних и нижних конечностях сохранены, активные движения сохранены, однако отмечается быстрая усталость. Общий и биохимические анализы крови и мочи в норме. При проведении компьютерной томографии головного мозга очаговой патологии и новообразований не выявлено. Исследование на палочку Леффлера было отрицательным. Сонография органов брюшной полости патологии не выявило. 01.07.2012г. и 02.07.2012г. у больного взяты 2 образца фекалий с интервалом в один день для проведения вирусологических исследований на выявление диких и вакцинных штаммов полиовируса, а также других неполиомиелитных энтеровирусов. Результаты вирусологических исследований отрицательны.

Клинический диагноз: острая инфекционно-аллергическая полирадикулонейропатия (синдром Гийена-Барре). **Лечение:** плазмаферез, инфузионная терапия. Больной выписан из больницы 21.07.2012 г. в удовлетворительном состоянии. Повторный клинический осмотр был проведен 29.09.2012 г., остаточных параличей не наблюдалось. Клинический диагноз в последствии был подтвержден НСК.

Медицинская карта N 2030/182. Больной Авагян М. 6 лет. Поступил в медицинский центр "Сурб Аствацамайр" г.Еревана 20.03.2013г. с предварительным диагнозом инфекционно-аллергическая полинейрипатия. При поступлении в клинику у больного отмечались изменения походки, боли в нижних конечностях, невозможность передвигаться на ступнях, головные боли, общая слабость. Температура 36.7°C, гиперемия зева, гипертрофия небных миндалин с гнойным налетом, со стороны дыхательной системы отмечалось жесткое дыхание, кашель. Сердечные тоны чистые, ритмичные, живот мягкий. Отмечается болезненность в области четырехглавой мышцы бедра, мышечная гипотония, сухожильные рефлексy с ног не вызываются, не

может совершать приседание, отмечаются нарушения чувствительности в виде «носков» и «перчаток», пальце-носовую пробу выполняет хорошо.

Симптомы натяжения Нера, Лассега, Вассермана и Мицкевича положительные. Черепно-мозговые нервы не вовлечены в патологический процесс. Отмечаются не ассиметричные параличи, особенно в нижних конечностях. Гемоглобин 132, АД –88/56, частота пульса – 100, Общий и биохимические анализы крови и мочи в норме. При проведении компьютерной томографии головного мозга очаговой патологии и новообразований не выявлено. Электромиографическое обследование выявило демиелинизирующую сенсо-моторную полинейропатию. Исследование крови на бруцеллез было отрицательным. Исследование на палочку Леффлера также было отрицательным. Сонография органов брюшной полости патологии не выявила. Стул оформленный, мочеиспускание безболезненное. 01.04.2013г. и 02.04.2013г. у больного взяты 2 образца фекалий с интервалом в один день для проведения вирусологических исследований на выявление диких и вакцинных штаммов полиовируса, а также других неполиомиелитных энтеровирусов. Результаты вирусологических исследований отрицательны.

Клинический диагноз: инфекционно-аллергическая полирадикулонейропатия, синдром Гийена-Барре. **Лечение:** плазмаферез, инфузионная терапия, витаминотерапия, нестероидные противовоспалительные препараты и антибиотикотерапия. Больной был выписан 29.04.2013г. в удовлетворительном состоянии. Повторный клинический осмотр был проведен 23.05.2013г., остаточных параличей не наблюдалось. Клинический диагноз в последствии был подтвержден НСК.

Базируясь на данных национального сертификационного комитета, до 2010 года, такие критерии ВОЗ, которые характеризуют эффективность эпидемиологического надзора как целостность и своевременность, не рассчитывались или по крайней мере не предоставлялись в официальном отчете НСК до 2010г. По критериям ВОЗ, целостность и своевременность представляемых отчетов должна быть $\geq 90\%$, а показатель своевременности

≥80%. За 2011-2013гг. количество еженедельно предоставляемых отчетов было 884, а критерий целостности и своевременности отчетов составил 100% ($884 \cdot 100 / 884$), соответственно. Количество медицинских учреждений, предоставляющих отчетность по ОВП в 2010 году, было 719, впоследствии в связи с внедрением списка приоритетных медицинских учреждений их число сократилось до 107.

За исследуемый период эпидемиологический надзор за объектами окружающей среды не проводился.

Относительно безопасного хранения полиовирусов в лабораториях, необходимо отметить, что за исследуемый период оценка лабораторий не проводилась. Последняя оценка лабораторий была осуществлена в марте 2002г., и по данным НСК, все 140 лабораторий, включенные в опрос по контейменту, исключили возможность хранения какого-либо материала. Национальная лаборатория по полиомиелиту РА проводит вирусологические исследования на полио- и энтеровирусы на культуре тканей. Имеет все необходимое оборудование и реактивы для работы и соответствует второму уровню биобезопасности BSL-2. Национальная лаборатория ежегодно участвует в программе внешнего контроля качества, которая проводится ВОЗ. Лаборатория не аккредитована ВОЗ и соответственно все пробы от больных параллельно обследуются в региональной референс-лаборатории (РРЛ).

Вирусологические исследования пробы фекалий здоровых детей из группы риска (воспитанников домов ребенка) за исследуемый период, к сожалению, проводились только два раза, в 2005 и в 2007 годах (24 и 36, соответственно), что является достаточно низким показателем эпидемиологического надзора. В 2007г. из 36 образцов было выделено 3 неполиомиелитных энтеровируса (НПЭВ). За 2003 и 2013гг. из всех исследованных образцов фекалий от больных с ОВП было выделено 9 НПЭВ (рис. 10).

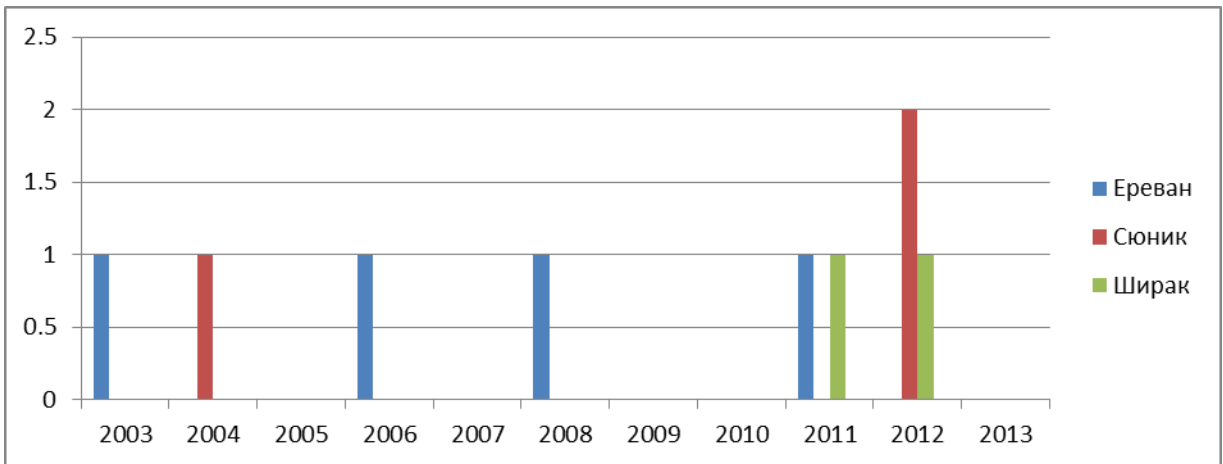


Рисунок 10. Энтеровирусы, выделенные у больных ОВП по марзам и в г.Ереване за 2003-2013гг.

За указанный период у контактировавших с больными ОВП было выделено 26 энтеровирусов. Как среди больных, так и среди контактировавших преобладающая роль принадлежит г.Еревану (рис. 11).

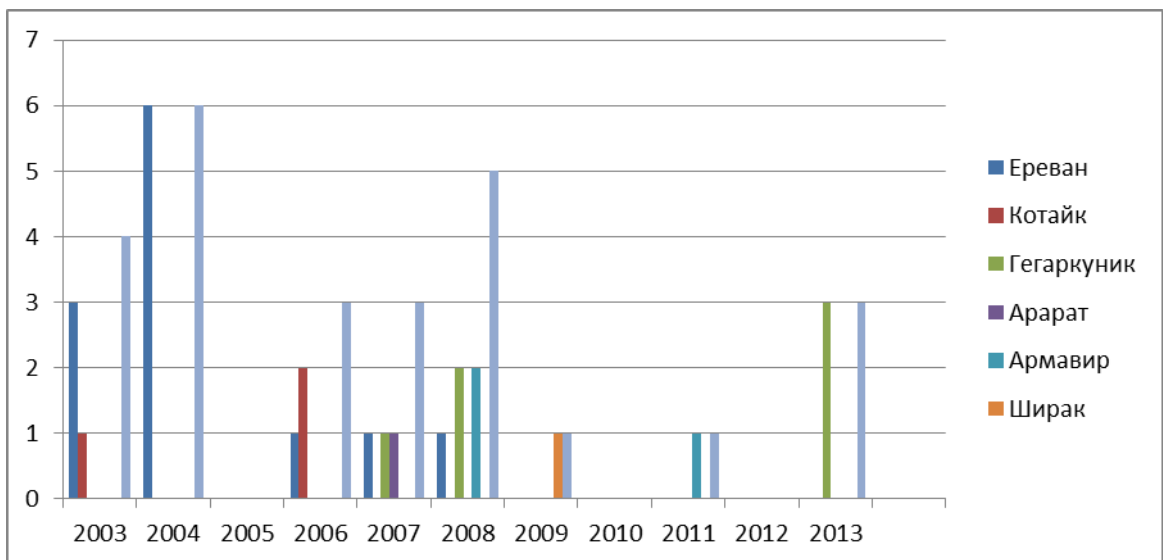


Рисунок 11. Энтеровирусы выделенные у контактировавших с больными ОВП по марзам и в г.Ереване за 2003-2013гг.

Среди разновидностей изолированных энтеровирусов доминирующая роль принадлежит недифференцированным энтеровирусам (4 среди заболевших и 17 среди контактировавших), как среди больных так и среди контактировавших (рис. 12, 13).

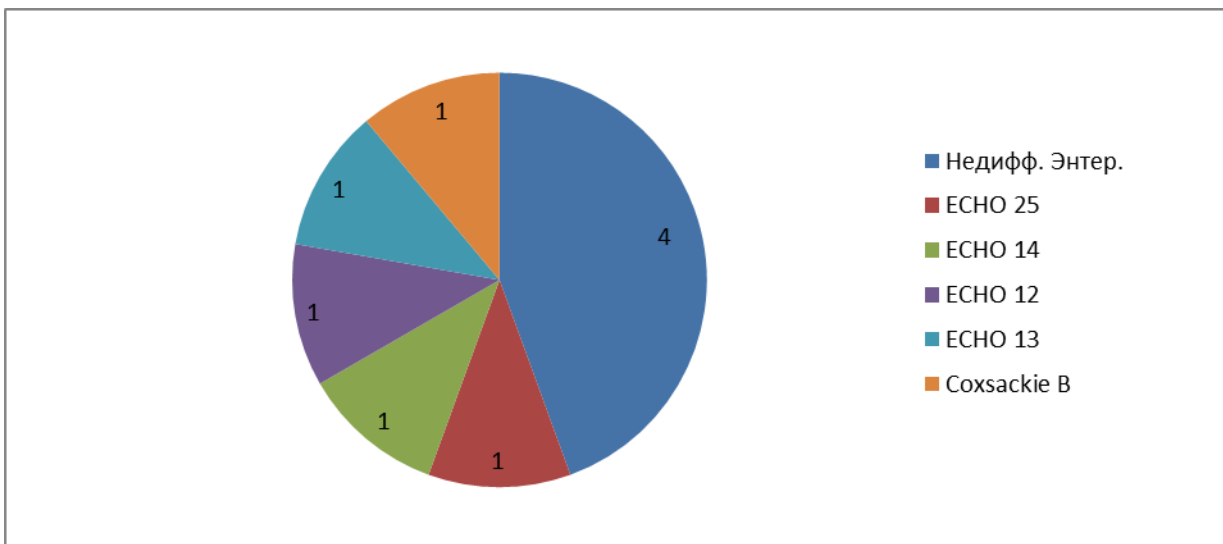


Рисунок 12. Разновидность вирусологически изолированных энтеровирусов у больных ОВП в Армении за 2003-2013гг.

Как известно, энтеровирусы Coxsackie B могут вызвать спорадические случаи полиомиелитоподобного заболевания, не исключается и роль ECHO 13 и 14 клиническая картина, которых очень схожа с полиомиелитом.

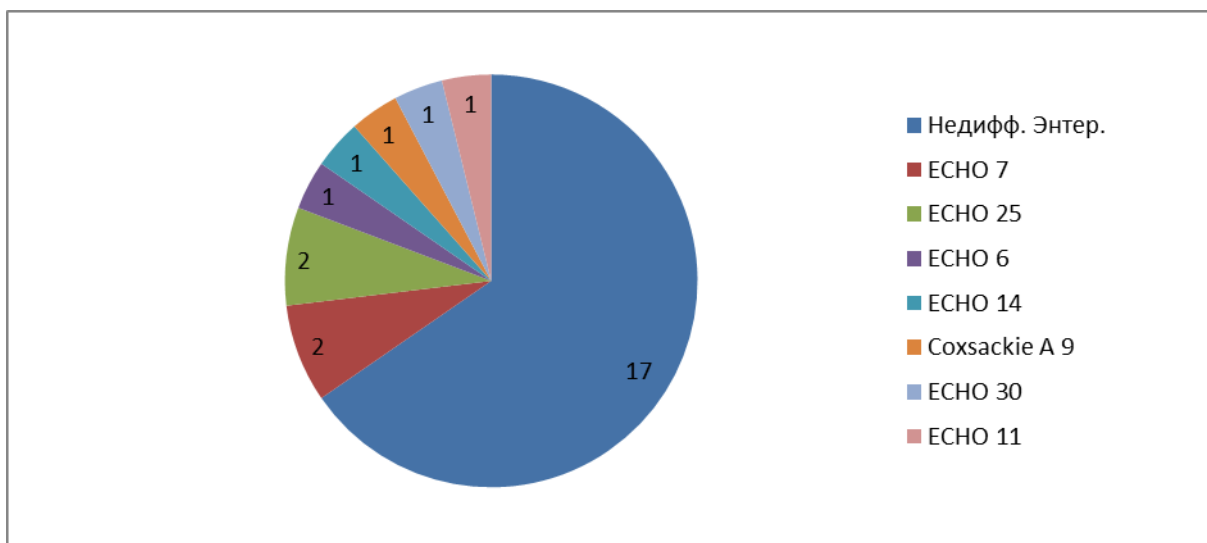


Рисунок 13. Разновидность выделенных энтеровирусов у контактировавших с больными ОВП в Армении за 2003-2013гг.

В исследованных материалах было обнаружены также ECHO 6, 7, 11-14, 25, и 30, а также Coxsackie A, B. Одним из основных критериев эффективности эпидемиологического надзора за ОВП, является процент проб фекалий, с изоляцией неполиомиелитных энтеровирусов, который должен быть более 10, что свидетельствует о возможностях лаборатории в своей ежедневной практике выделять энтеровирусы (рис. 14).

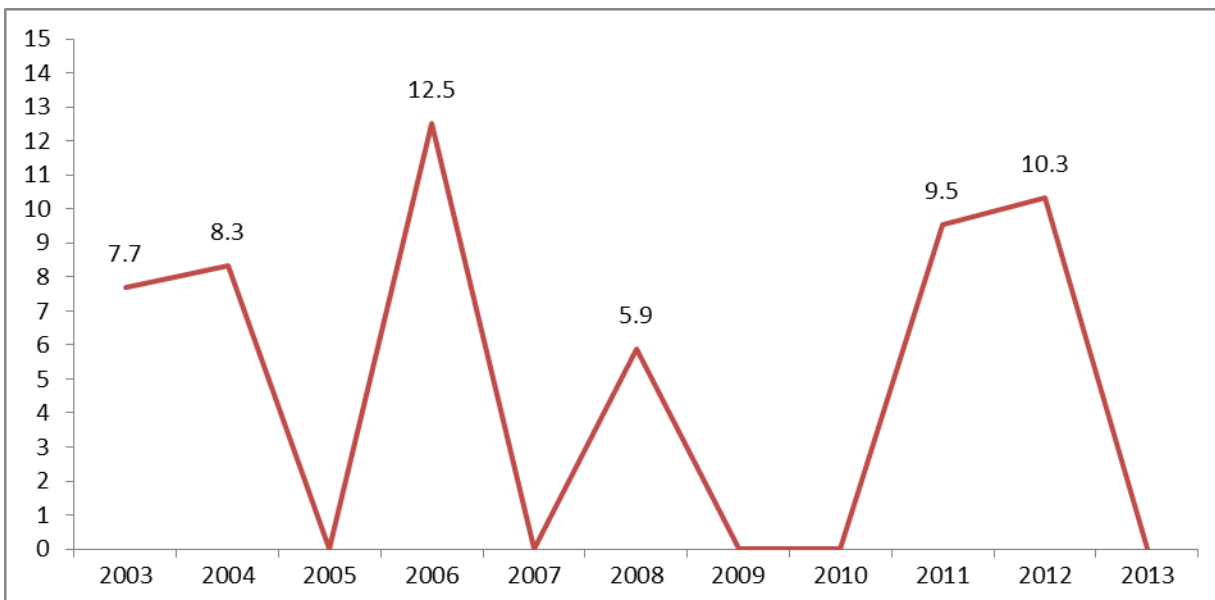


Рисунок 14. Процент проб фекалий, с изоляцией неполиомиелитных энтеровирусов у больных с ОВП в Армении за 2003-2013гг.

Из представленного на рисунке 14 графика видно, что указанный индикатор только за 2006 и 2012гг. соответствует критериям ВОЗ.

У больных ОВП в Армении энтеровирусы выделяли среди детей двух возрастных групп: от 1 до 4 и 5-9 лет – 67% и 33%, соответственно (рис. 15).

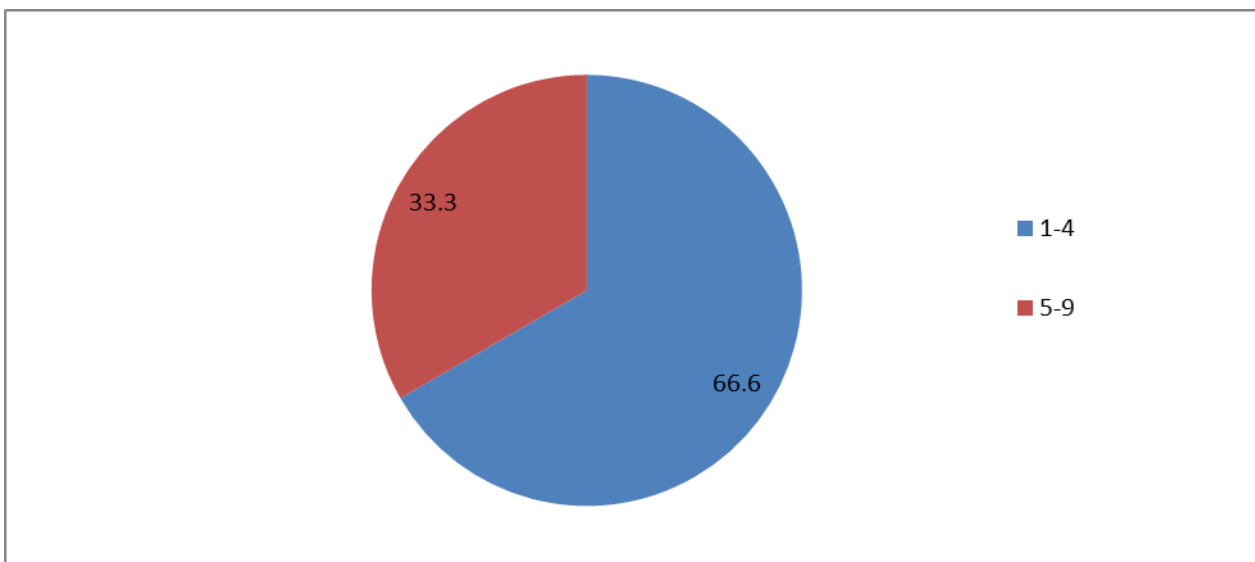


Рисунок 15. Возрастное распределение выделенных энтеровирусов среди больных ОВП в Армении за 2003-2013гг., в %.

Среди контактировавших наибольшая часть энтеровирусов (23%) выделена среди детей в возрастной группе от 1 до 4 лет (рис. 16).

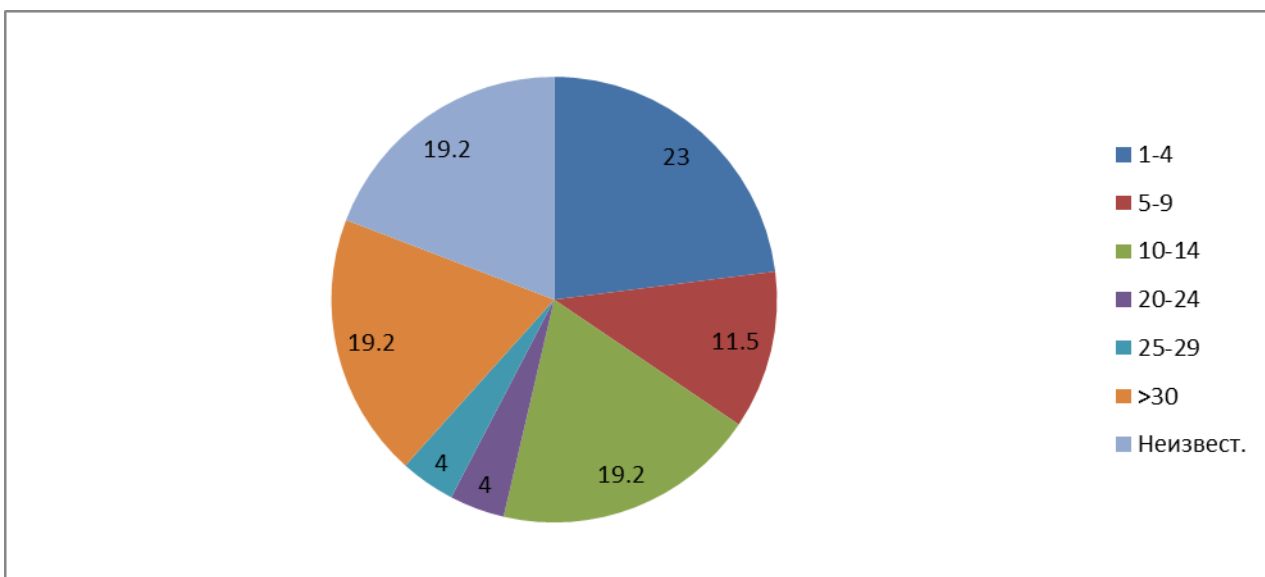


Рисунок 16. Возрастное распределение выделенных энтеровирусов среди контактировавших в Армении за 2003-2013гг., в %.

Таким образом, в настоящее время, благодаря проводимому эффективному эпидемиологическому надзору за ОВП, Армения в постсертификационный период продолжает сохранять статус страны свободной от полиомиелита. Однако имеется необходимость улучшения некоторых показателей эпидемиологического надзора. В связи с имеющейся эпидемиологической ситуацией по энтеровирусам, низким уровнем их выявления и их неизвестной циркуляцией, а также отсутствием информации касательно циркуляции вакцинных штаммов, требуется больше данных о циркуляции не только полиовирусов, но и других энтеровирусов, т.е. имеется необходимость внедрения и имплементации надзора за энтеровирусами в окружающей среде.

ГЛАВА 4. ИММУНОПРОФИЛАКТИКА ПОЛИОМИЕЛИТА В АРМЕНИИ ЗА 2003-2013гг.

Одним из основных подходов для достижения цели ликвидации полиомиелита в мире является вакцинопрофилактика. Иммунизация против полиомиелита в Армении проводится с 1960 года. Уровень охвата вакцинацией против полиомиелита к 1980г. составлял около 63%, а в 1985г. достиг 90%. Как известно, в 1974г. Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ) начала осуществление Расширенной Программы Иммунизации (РПИ), которая впоследствии в 1994г. была внедрена и в Армении. С 1995г. Армения принимала участие в операции МЕКАКАР, а позднее и МЕКАКАР-плюс. 170-320 тыс. детей было привито против полиомиелита. Охват вакцинацией при проведении национальных дней иммунизации составил более 90%. С 1996-2000гг. на территории Армении в зонах повышенного риска и в приграничных районах проводились «подчистки». Результатом которого стало отсутствие регистрации случаев полиомиелита с 1996г. В 2002г. была проведена кампания массовой иммунизации против полиомиелита в 8 приграничных с Грузией территориях (Ашоцк, Амасия, Степанаван, Туманян, Ташир, Иджеван, Тавуш и Ноемберян).

В связи с напряженной обстановкой по полиомиелиту в мире в 2007г. было принято решение по проведению национальных дней иммунизации против полиомиелита в 2008г. Согласно приказу МЗ РА от 08.09.2008г. двухэтапно (сентябрь 22-26 и октябрь 27-31 2008г.) все дети от 1 до 5 лет, а также дети от 6 до 12 месяцев, не получившие полный курс вакцинации или не привитые полиомиелитной вакциной, должны были получить 2 дозы вакцины. После первого этапа иммунизации против полиомиелита общий уровень охвата прививками составил 97.7%, минимальный уровень 95%. Охват вакцинацией во втором этапе составил 90.7%, что объясняется вспышкой кишечной инфекции в

Лорийском марзе, в частности в г.Ванадзор, где вакцинация не проводилась. Уровень охвата в остальных марзах и г.Ереване колебался в пределах 97-100%. В дальнейшем в Лорийском марзе до конца ноября 2008г. была проведена «подчистка», в результате которой из 4656 детей 4558 (98%) были привиты против полиомиелита. В итоге, в результате массовой кампании, было привито 290793 ребенка в возрасте от 1 до 5 лет антиполиомиелитной вакциной (табл. 16). Для выявления реальной картины результатов проведенной массовой кампании иммунизации со стороны ВОЗ было проведено исследование методом случайной выборки с использованием специального опросника. В опросник методом случайной выборки были включены по 40 детей из каждого марза Армении и по 20 детей из каждой общины г.Еревана. В результате исследования были опрошены родители 571 детей, из которых 542 (95%) были привиты против полиомиелита после первого этапа иммунизации и 549 (96%) – после второго этапа иммунизации. На обоих этапах было иммунизировано 531 детей (93%). Только в г.Ереване и марзе Сюник был зарегистрирован низкий уровень охвата на обоих этапах, 85 и 87.5%, соответственно. В связи с чем было принято решение до конца 2008г. провести «подчистку» на вышеуказанных двух территориях.

В глобальном плане результатом высокого уровня охвата прививками против полиомиелита этих двух кампаний стало одновременное формирование стойкого коллективного и индивидуального иммунитета, что позволило впоследствии обеспечить вынос дикого полиовируса и прекращение его циркуляции в случае завоза на территорию Армении.

Таблица 16

Охват прививками в национальные дни иммунизации в 2008г. в Армении.

Возраст детей	Число детей целевой группы	Число детей получивших ОПВ	Уровень охвата прививками, выраженный в%
1 год	70434	68718	97.6

2 года	71393	70115	98.2
3 года	71801	70888	98.7
4 года	70344	69145	98.3
< 1 года	12309	11927	96.9
Всего	296281	290793	98.1

Возвращаясь к расширенной программе иммунизации, надо отметить, что в Армении до 2009г. иммунизация против полиомиелита проводилась согласно национальному календарю прививок в возрасте: 3, 4.5 и 6 месяцев, в 18-24 месяцев двукратно с интервалом в 1 месяц, и в 6 лет, что составило 6 прививок. Иммунизация в 18-24 месяцев считалась 1-ой ревакцинацией, а в 6 лет – 2-ой ревакцинацией, соответственно. Согласно базе данных НЦПКЗ МЗ РА и отчетных форм, уровень охвата прививками за 2003-2008гг. колебался в пределах от 87.4 до 93.8% (табл. 17).

Уровень охвата вакцинацией против полиомиелита рассчитывается по следующей формуле: число детей до одного года, получивших 3 дозы вакцины против полиомиелита, деленное на число детей до одного года и умноженное на 100.

$$\text{Уровень охвата} = \frac{\text{Число детей до одного года, получивших 3 дозы вакцины}}{\text{Число детей до одного года}} \times 100\%$$

Таблица 17

*Показатели уровня охвата прививками против полиомиелита
в Армении за 2003-2008гг.*

Годы	Общее число детей целевой группы	Число детей, получивших ОПВ	Уровень охвата прививками, в %
2003	33154	31098	93.8
2004	35519	33032	93.0
2005	36732	32724	89.1
2006	36345	31765	87.4
2007	36895	33205	90.0

2008	37120	33802	91.06
------	-------	-------	-------

Из таблицы видно, что за указанные годы в Армении наименьший уровень охвата прививками против полиомиелита наблюдался в 2006г., и составил 87.4%. В Армении, согласно имеющимся стандартам, минимальный уровень охвата прививками на марзовом уровне должен быть не ниже 95% , а на национальном – не ниже 90%.

С целью выяснения наиболее уязвимых территорий, нами проведена статистическая обработка материала отдельно по марзам республики и г.Ереване по показателям уровня охвата (табл. 18).

Таблица 18

Показатели уровня охвата прививками против полиомиелита по марзам и в г.Ереване за 2006-2008гг.

Марзы		Годы		
		2006	2007	2008
1.	Арагатцотн	96%	79%	98%
2.	Арагат	82%	82%	91%
3.	Армавир	89%	54%	94%
4.	Гегаркуник	96%	70%	92%
5.	Лори	95%	84%	94%
6.	Котайк	92%	60%	94%
7.	Ширак	98%	93.1%	96.5%
8.	Сюник	91%	82%	90%
9.	Вайоц	95.6%	94%	94.5%
	Дзор			
10.	Тавуш	71%	81%	90%
11.	г.Ереван	82%	70%	87%

В 2009г., в связи с внедрением новой вакцины против гемофильной инфекции типа Б, национальный календарь профилактических прививок в Армении изменился.

В частности, вакцинация против полиомиелита осуществлялась в следующих возрастных группах: в 1.5, 2.5, 3.5 месяцев, в 18 месяцев и в 6 лет.

Охват прививками против полиомиелита по республике составил 94.3%. Поскольку Армения сохраняла статус страны свободной от полиомиелита, а также в связи с высоким уровнем охвата прививками против полиомиелита, было принято решение не проводить вакцинацию против полиомиелита в возрасте 20-24 месяца. Результаты охвата профилактическими прививками против полиомиелита за 2008-2010гг. и за 2010-2012гг. в марзах и г.Ереване представлены на рисунках 17-18.

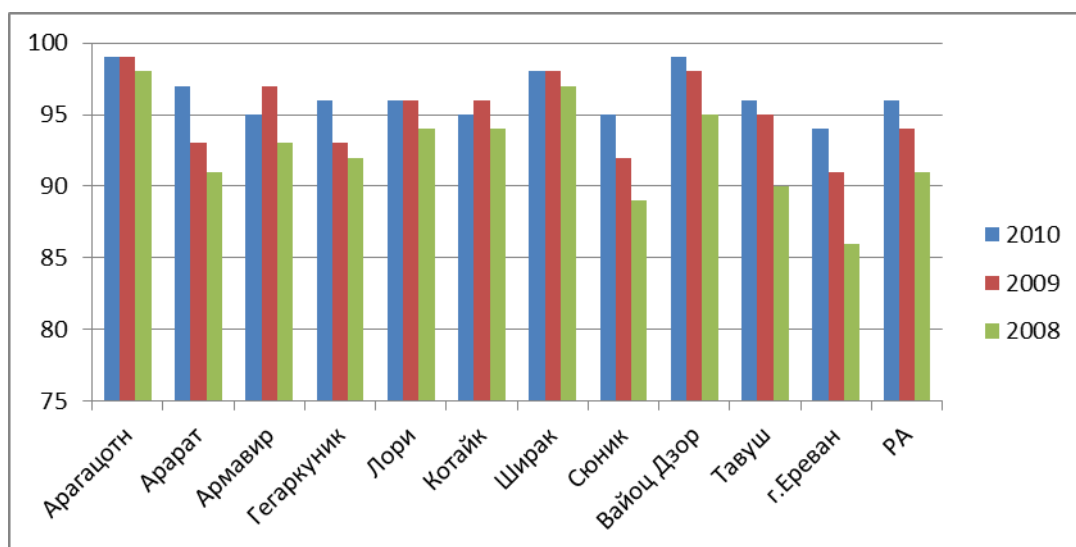


Рисунок 17. Уровень охвата профилактическими прививками против полиомиелита по марзам и в г.Ереване за 2008-2010гг., в %.

В 2010г. высокий уровень охвата прививками против полиомиелита был зарегистрирован во всех марзах РА, за исключением нескольких городов (г.Чаренцаван – 87%, г.Арарат – 93%, г.Сисиан – 93%, г.Горис – 93%), однако, несмотря на низкий уровень охвата в 2010г. по сравнению с предыдущими годами наблюдается улучшение данного показателя. Высокий уровень охвата (100%) регистрировался в таких районах как Арагац, Варденис, Артик, Ашоцк, Джермук и Вайк. Высокий уровень охвата против полиомиелита зарегистрирован также в остальных возрастных группах детей (от 2 до 7 лет) в Республике Армения. В частности, у детей в возрасте до 2 лет отмечается 95%-й уровень охвата ОПВ-4, а у детей в возрасте до 7 лет этот показатель составил 97%. Общий уровень охвата прививками против полиомиелита по республике составил 96%.

В 2011г. в отдельных районах сохраняется низкий уровень охвата прививками (Дилижан – 91%, Абовян – 93%, Ноемберян – 94%). Высокий уровень охвата (100%) регистрировался в таких районах как Баграмян, Мецамор, Артик и Ашоцк. Высокий уровень охвата отмечается во всех остальных возрастных группах в Республике Армения. В частности, у детей в возрасте до 2 лет отмечается 96%-уровень охвата ОПВ-4, а у детей в возрасте до 7 лет этот показатель составил 98%. Общий уровень охвата прививками по республике составил 96%.

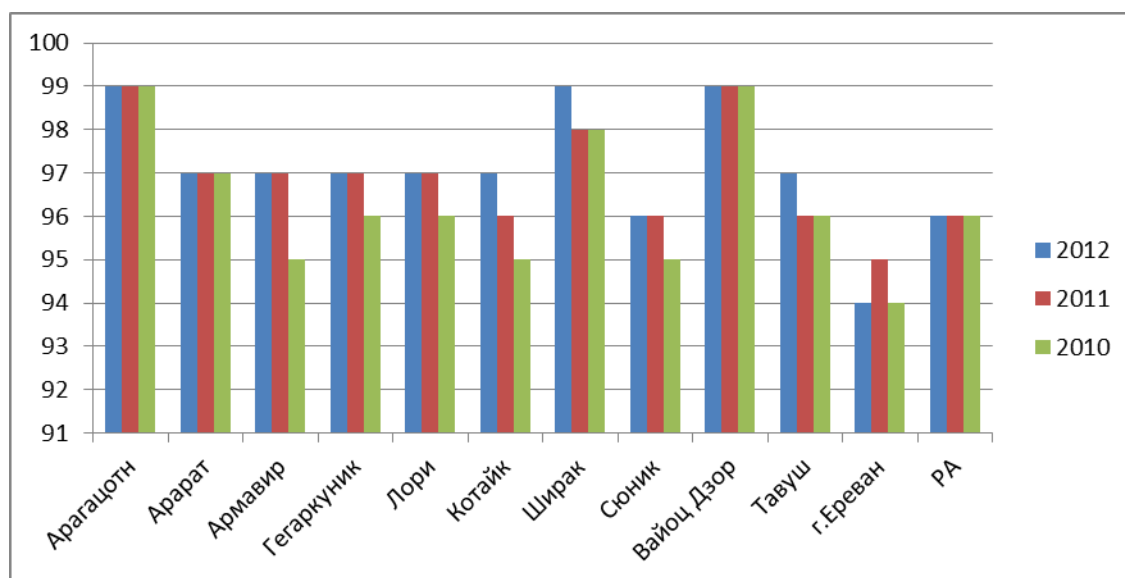


Рисунок 18. Уровень охвата профилактическими прививками против полиомиелита по марзам и в г.Ереване за 2010-2012гг., в %.

В 2012г. во всех марзах РА был зарегистрирован высокий уровень охвата прививками против полиомиелита ОПВ-3, средний показатель которого по республике составил 96%. В отдельных районах сохраняется низкий уровень охвата прививками (Дилижан – 91.5%, Горис – 93.7%, Абовян – 94%, Варденис – 94%). Но несмотря на то, что в указанных районах уровень охвата низкий (менее 95%), по сравнению с предыдущими годами этот показатель имеет тенденцию роста. Высокий уровень охвата (100%) регистрировался в таких районах как Апаран, Мецамор и Артик. Считаем важным отметить, что в 2012г. наблюдается высокий уровень охвата прививками во всех остальных возрастных группах. В частности, у детей в возрасте до 2 лет отмечается

95%-й уровень охвата ОПВ-4, а у детей в возрасте до 7 лет этот показатель составил 98%.

В ноябре 2012г. в Армении национальный календарь профилактических прививок был пересмотрен в связи с внедрением новой вакцины против ротавирусной инфекции, второй из кишечных инфекций после полиомиелита, управляемой вакцинопрофилактикой. Согласно настоящему календарю, вакцинация против полиомиелита осуществляется в 1.5, 3 и 4.5 месяца, а также в 18 месяце и в 6 лет. За 2013г. средний показатель уровня охвата прививками против полиомиелита (ОПВ-3) по республике составил 96% (рис. 19).

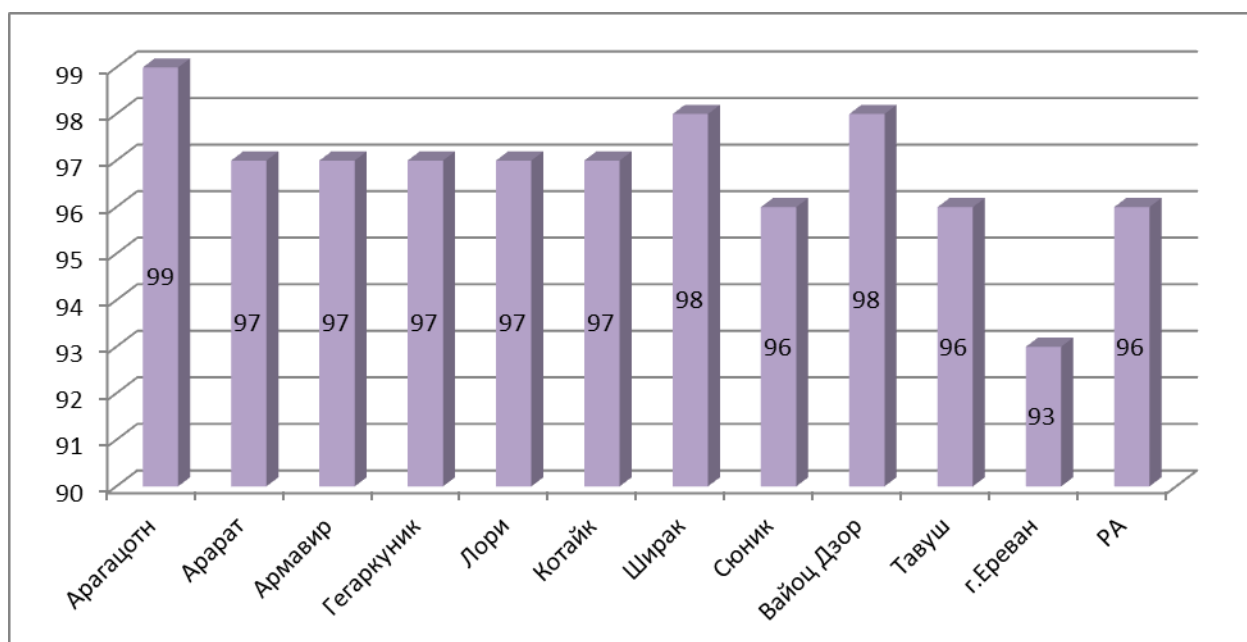


Рисунок 19. Уровень охвата профилактическими прививками против полиомиелита в Армении за 2013г., в %.

В 2013г. высокий уровень охвата прививками против полиомиелита был зарегистрирован во всех марзах РА, кроме г.Еревана. В отдельных районах сохраняется низкий уровень охвата прививками (Дилижан – 89%, Джермук – 92.6%). Но несмотря на то, что в указанных районах уровень охвата низкий, по сравнению с предыдущими годами наблюдается улучшение по этому показателю. Также отмечается высокий уровень охвата прививками против

полиомиелита во всех остальных возрастных группах в Республике Армения. В частности, у детей в возрасте до 2 лет отмечается 95%-й уровень охвата ОПВ-4, а у детей в возрасте до 7 лет этот показатель составил 97%.

Необходимо отметить, что в РА отсутствуют труднодоступные группы населения и медицинское обслуживание, в том числе и иммунопрофилактика, доступна всему населению. Данный факт констатируют ряд исследований и оценок проводимых зарубежными и местными экспертами: исследование охвата прививками в 2006г. – ВОЗ, детский фонд ООН (ЮНИСЕФ) – оценка управления программой иммунопрофилактики в 2006г. – ВОЗ, 2010г. – демографическое исследование здоровья DHS (Demographic Health Survey).

За исследуемый период в Армении не было зарегистрировано ни одного случая вакцино-ассоциированного паралитического полиомиелита, вызванного как циркулирующим полиовирусом вакцинного происхождения (цПВВП), так и циркулирующим вакцино-родственным полиовирусом (цВРПВ).

Согласно стандартам ВОЗ, вероятность возникновения вакцино-ассоциированного паралитического полиомиелита (ВАПП) составляет 2-4 случая на 1 млн когорты новорожденных, после первой прививки (1/750 000), а за последующие прививки – 1/2,4 млн и 1/5,1 млн (Carvalho L.F., 2006).

При проведении статистической обработки материала (отчетные формы привитых) пользовались формулой биномиального распределения Бернулли, т.е. нами сконструирована математическая модель прогнозирования вероятности возникновения ВАПП, что является важным звеном в осуществлении эпидемиологического надзора за ОВП. При статистической обработке данных нами было учтено, что в Армении в среднем ежегодно проводятся около 200 000 прививок, а согласно данным НСС в Армении, в среднем число новорожденных детей ежегодно составляет около 40 000. Данные вероятности возникновения ВАПП в когорте

новорожденных и у детей, получивших первую и последующие прививки против полиомиелита за 2003-2013гг. представлены в таблице 19.

Результаты математического прогнозирования констатируют, что несмотря на официальные данные об отсутствии случаев ВАПП в Армении за исследуемый период, вероятность регистрации при всех четырех вариантах довольно большая (35-60%), особенно, если учесть, что при расчете мы исходим из минимального количества случаев ВАПП (2 случая). При частоте возникновения ВАПП (4 случая), на 1 млн новорожденных вероятность хотя бы одного случая за 11-летний период возросла бы до 83%.

Таблица 19

Математическая модель прогнозирования вероятности возникновения ВАПП в когорте новорожденных и у детей получивших первую и последующие прививки против полиомиелита в Армении за 2003-2013гг.

Вероятность возникновения ВАПП	Количество новорожденных за 1 год	Количество новорожденных за 11 лет	Вероятность ВАПП за 11 лет
Вариант 1: 2-4 случая на 1 млн новорожденных	40 000	440 000	59%
Вариант 2: 1 случай на 750 000 вакцинированных	40 000	440 000	44%
Вариант 3: 1 случай на 2.4 млн вакцинированных	200 000	2 200 000	60%
Вариант 4: 1 случай на 5.1 млн вакцинированных	200 000	2 200 000	35%

Нами также проведен анализ всех неблагоприятных явлений после вакцинации против полиомиелита, которые регистрируются в отчетных формах П-1. За 2012-2013гг. было зарегистрировано 95 и 191 случаев неблагоприятных реакций после иммунизации, относящихся к профилактическим прививкам, проводимых одновременно с иммунизацией против полиомиелита, в частности, выявлено, что последние связаны с пентавакциной АКДС-ВГБ-ХИБ, т.е. прививками против дифтерии, коклюша, столбняка, гепатита Б и гемофильной инфекции типа Б.

За исследуемый период вакцинальный статус больных ОВП был различным. Под эпидемиологическим термином «вакцинальный статус» подразумеваются дети, получившие рутинную вакцинацию, дополнительную вакцинацию, дети с неизвестным прививочным статусом, невакцинированные, а также дети с неблагоприятными явлениями после прививки, такими как ОВП, которые развиваются в течение 4-30 дней после прививки против полиомиелита и за период 4-75 дней у контактировавших с привитыми. Данные критерии непосредственно связаны с определением приоритетного «горячего случая» ОВП, который необходим для оперативного реагирования в случае завоза дикого полиовируса в нашу страну.

Из 170 случаев ОВП, зарегистрированных за годы наблюдения, 163 ребенка (95%) были иммунизированы рутинной вакцинацией против полиомиелита. Дополнительную вакцинацию получили 64 ребенка (38%) и 4 случая с неизвестным прививочным статусом (2.3%) (рис. 20).

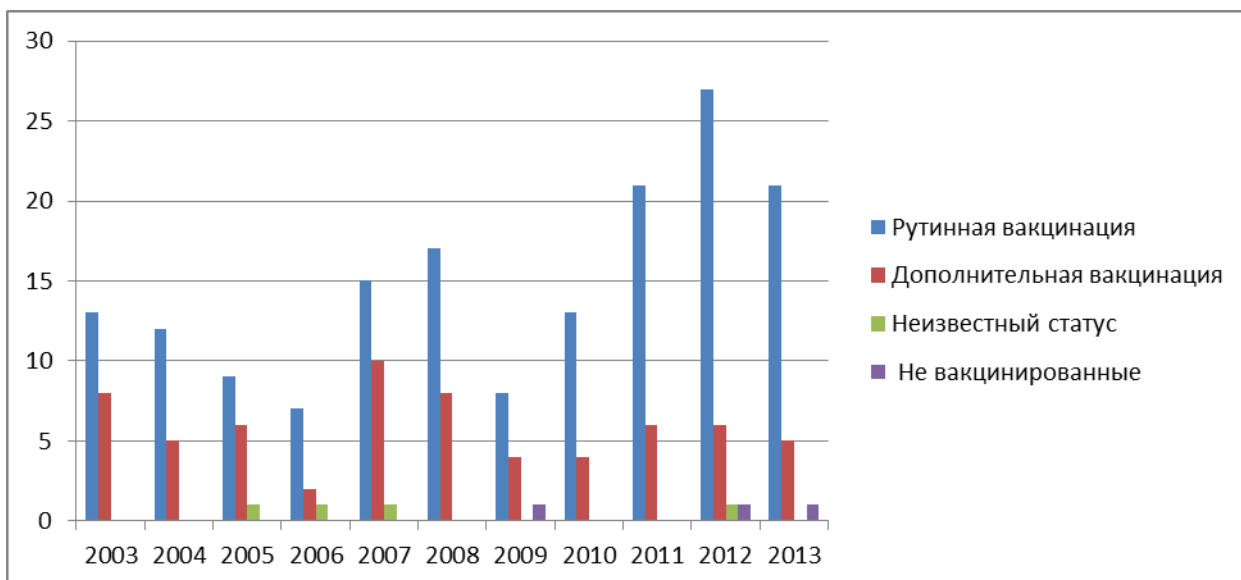


Рисунок 20. Вакцинальный статус больных ОВП за 2003-2013гг.

За 2003г. среди зарегистрированных 13 больных ОВП был 1 «горячий случай», с неполным курсом вакцинации (НПКВ) против полиомиелита, из которого был выделен НПЭВ, с интервалом от вакцинации до появления симптомов в 5 месяцев и окончательно диагностирован как R29.8, другие и неуточненные синдромы и признаки, относящиеся к нервно- и костно-мышечной системам, и один больной с интервалом от вакцинации до появления симптомов в 1 месяц, который был окончательно диагностирован как синдром Гийена Барре (G61.0). В 2004г. из 12-и случаев ОВП в одном с интервалом 1 месяц, с окончательно диагностирован как G61.0. В 2005г. из 10 случаев ОВП был зарегистрирован один «горячий случай» с неизвестным прививочным статусом и окончательным диагнозом: другой энцефалит, миелит и энцефаломиелит (G04.8). В 2006г. среди 8 случаев ОВП был один «горячий случай» (НПКВ), с окончательным диагнозом – параплегия-тетраплегия (G82x) и один «горячий случай» с неизвестным прививочным статусом и окончательным диагнозом синдром Гийена–Барре (G61.0). В 2007г. среди 16 случаев был один случай с интервалом от вакцинации до появления симптомов в 1 месяц, который был окончательно диагностирован как синдром Гийена–Барре (G61.0) и один «горячий случай» с неизвестным прививочным статусом и окончательным диагнозом: другой энцефалит, миелит и энцефаломиелит (G04.8).

В 2008г. из 16 случаев ОВП в 3-х с интервалом от вакцинации до появления симптомов в 1, 17 и 5 дней, соответственно, В одном случае от контактировавших был выделен вакцинный штамм PV-3. Все три случая были окончательно классифицированы как синдром Гийена–Барре (G61.0). В том же году зарегистрирован один «горячий случай» (НПКВ), окончательный диагноз паралич Белла/лицевой паралич (G51.0).

В 2009г. среди 9 больных ОВП выявлен один «горячий случай» (НПКВ), с интервалом в один месяц со дня вакцинации, но окончательно диагностированный как синдром Гийена–Барре (G61.0), один «горячий случай» - без получения вакцинации против полиомиелита, с окончательным диагнозом синдром Гийена–Барре (G61.0), один случай с интервалом от вакцинации до появления симптомов в 1 месяц – G61.0, и двое больных с интервалами после вакцинации в 1 и 4 дня, соответственно, у одного из них был изолирован вакцинный штам PV2. При проведении ПКО остаточных параличей не наблюдалось. Последние окончательно диагностированы как мононевропатии нижней конечности и моноплегия нижней конечности, соответственно (G57 и G 83.1).

В 2010г. среди 13 больных ОВП был зарегистрирован один «горячий случай» с НПКВ, интервалом после прививки и до появления симптомов сроком в 2 дня, от которого был изолирован комбинированный штамм PV-2+PV-3, однако после ПКО остаточных явлений не наблюдалось, и больному был окончательно поставлен диагноз: "моноплегия нижней конечности" (G83.1), кроме того были зарегистрированы 2 случая с интервалами после вакцинации в сроках 12 и 28 дней, соответственно, с окончательными диагнозами другие и неуточненные синдромы и признаки, относящиеся к нервно- и костно-мышечной системам (R29.8), и моноплегия нижней конечности, соответственно (G83.1).

В 2011г. из 21 случая ОВП, был один «горячий случай» с НПКВ, с интервалом после вакцинации и до появления симптомов в срок 20 дней, у которого, а также у одного контактировавшего с ним был выделен вакцинный штамм PV-3, но после ПКО остаточных явлений не наблюдалось, с окончательным диагнозом моноплегия нижней конечности (G83.1), один больной с

интервалом в 12 дней у которого был выделен энтеровирус ЕСНО12, окончательный диагноз "неуточненные синдромы и признаки", относящиеся к нервно- и костно-мышечной системам (R29.8); один больной с интервалом в 1 месяц, окончательный диагноз моноплегия нижней конечности, соответственно (G83.1).

В 2012г. среди 29 случаев ОВП был один «горячий случай» с НПКВ, с интервалом после вакцинации и до появления симптомов в сроке 14 дней, у которого, был выделен вакцинный штамм РV-2, после ПКО остаточных явлений не наблюдалось, с окончательным диагнозом поражение нервных корешков и сплетений (G54). Два «горячих случая» - дети, не получившие ни одной вакцинации против полиомиелита, с окончательными диагнозами поражение нервных корешков и сплетений (G54) и другие демиелинизирующие болезни ЦНС (G37x), а также двое больных с интервалом в 6 дней и 1 месяц после вакцинации с окончательным диагнозом: другие демиелинизирующие болезни ЦНС (G37x) и другая форма острой диссеминированной демиелинизации (G36.x), соответственно.

В 2013г. среди 22 случаев ОВП был один «горячий случай», не получивший ни одной вакцинации против полиомиелита, с окончательным диагнозом "другие демиелинизирующие болезни ЦНС" (G37x).

За исследуемый период было зарегистрировано 4 случая ОВП с неизвестным прививочным статусом; в 2005г. – один случай, с окончательным диагнозом другой энцефалит, миелит и энцефаломиелит/постинфекционный энцефалит и энцефаломиелит (G04.8), в 2006г. – один случай, при котором был выделен энтеровирус ЕСНО 14, с окончательным диагнозом синдром Гийена-Барре (G61.0); в 2007г. – один случай с окончательным диагнозом другой энцефалит, миелит и энцефаломиелит/постинфекционный энцефалит и энцефаломиелит (G04.8), и в 2012г. – один случай, когда был выделен НПЭВ, с окончательным диагнозом другие демиелинизирующие болезни ЦНС (G37x).

Считаем, что особый интерес представляет разработка основных принципов и направлений дальнейших возможных сценариев развития организации иммунопрофилактики против полиомиелита, в связи с переходом

на инактивированную вакцину. Глобальная инициатива по ликвидации полиомиелита предусматривает одновременную деятельность по ликвидации полиомиелита и элиминации циркуляции полиовируса вакцинного происхождения.

Исходя из этого, особо актуальным становится сценарий перехода на использование инактивированной вакцины (ИПВ). Вакцинация может быть осуществлена по двум сценариям: одновременной и последовательной.

Внедрение ИПВ является ключевым элементом завершающей фазы реализации плана ликвидации полиомиелита и глобальной готовностью к рискам, связанным с прекращением использования ОПВ, содержащей вакцинный штамм дикого полиовируса 2-го типа.

В Армении 22 января 2014г. на заседании коллегии МЗ РА было принято решение «О внедрении ИПВ в национальный календарь прививок РА», согласно которому планируется одновременный сценарий перехода на использование ИПВ. Как было отмечено, ИПВ необходимо не только во избежание ВАПП, но и для обеспечения иммунитета против дикого полиовируса типа 2, а это означает прекращение использования вакцинного штамма типа 2, т.е. переход на использование бивалентной вакцины против полиомиелита. Как было отмечено, введение ИПВ во всех странах необходимо начать за 6 месяцев до перехода с трехвалентной вакцины на двухвалентную, что планируется сделать до конца 2015г. В течение 2016г. планируется полный переход на использование двухвалентной вакцины. В начале предусматривается одновременное использование ИПВ со второй или третьей дозой пентавакцины АКДС/ГепБ/Гем.инф.типа Б, в возрасте 6, 10 и 14 недель по схеме ОПВ1, ОПВ2+ИПВ или ОПВ1, ОПВ2, ОПВ3+ИПВ или в 2, 4 и 6 месяцев по схеме ОПВ1, ОПВ2+ИПВ или ОПВ1, ОПВ2, ОПВ3+ИПВ, а также в возрасте 2, 3 и 4 месяцев по схеме ОПВ1, ОПВ2+ИПВ или ОПВ1, ОПВ2, ОПВ3+ИПВ, а затем постепенный переход на одновременное использование с остальными дозами пентавакцины. Последовательная схема подразумевает следующие действия: использование ИПВ в возрасте 2 месяцев в качестве базовой одной или двух вакцинаций (ИПВ-ОПВ-ОПВ) или в 2, а затем в 3 или 4 месяца (ИПВ-ИПВ-ОПВ-ОПВ) с последующим применением ОПВ как бустер дозы два раза (при

любых сценариях, необходимо сохранять интервал в один месяц). Здесь особую важность представляют варианты использования ИПВ: в виде моновакцины или ассоциированной вакцины. Аргументация в плане выбора вакцины базируется, в первую очередь, на ценовую политику (цена на сегодняшний день применяемой вакцины ОПВ – 0.19\$, гексавалентной – 50\$, а ИПВ – 10\$), а также на данных о циркуляции вакцинных штаммов.

В Армении за 2009-2012гг. у четырех детей с острыми вялыми параличами (4.7%) выделены вакцинные штаммы полиовируса, из них в 2 случаях полиовирус 2-го типа, в одном случае 3-го типа и один сочетанный 2-го и 3-го типов одновременно. В дальнейшем с улучшением эпидемиологической ситуации в мире по полиомиелиту, высокого уровня охвата прививками и с сохранением статуса страны свободной от полиомиелита, возможен переход на использование инактивированной вакцины с подкожным методом введения, как в виде моновакцины, так и комбинированно с другими вакцинами, без дополнительного использования живой оральной полиомиелитной вакцины в возрасте 2 месяцев с последующей двухкратной вакцинацией или в возрасте 6, 10 и 14 недель и последующей бустер-дозы в 6 месяцев (4-дозовая схема). Необходимо отметить, что ИПВ показана также и для иммунокомпрометированных лиц, т.е. больных ВИЧ-инфекцией и т.д., которым противопоказана вакцинация ОПВ.

Один из наиболее вероятных краткосрочных сценариев по внедрению ИПВ в Армении: первые три дозы ОПВ будут проводиться согласно текущему национальному календарю прививок в 1.5, 3, и 4.5 месяцев, далее в возрасте 6 месяцев вакцинация против полиомиелита будет осуществляться инактивированной полиомиелитной вакциной (ИПВ) в виде моновакцины, а через 6 месяцев, после внедрения ИПВ, трехвалентная вакцина ОПВ будет замещена на бивалентную (отсутствие вакцинного штамма типа 2).

Техническая и финансовая поддержка в области приобретения вакцин должна быть предоставлена со стороны ВОЗ и ЮНИСЕФ в сотрудничестве с Глобальным альянсом по вакцинам и иммунизации (ГАВИ). В настоящее время используются однодозовые, двухдозовые и десятидозовые расфасовки вакцин, а в 2014г. ожидается выпуск пятидозовой расфасовки. Также

выпускаются четырехвалентные вакцины, в которые, кроме ИПВ, входят дифтерия, столбняк и коклюш, пяти- и шестивалентные, содержащие антигены против гепатита В или гемофильной инфекции типа В, соответственно. Изначально стоимость одной дозы ИПВ по данным 2010г. была 3\$ США за дозу, при посредничестве ЮНИСЕФ, или 10.99\$ – без посредничества.

На сегодняшний день планируется внедрить ИПВ в 120 странах, больше половины которых поддерживается со стороны ГАВИ, и поэтому странам с низким доходом на душу населения ИПВ будет стоить 0.75 евро (около 1\$) в 10-дозовой упаковке, странам-партнерам, поддерживаемым ГАВИ, со средним доходом на душу населения вакцина будет доступна за 1.49-2.40 евро (около 2.04-3.28\$) за дозу, ИПВ будет доступна также для стран с низкими и средними доходами на душу населения, поддерживаемых ГАВИ в 5-дозовой упаковке, по цене 1.90\$ за дозу и в однодозовой упаковке – за 2.80\$ за дозу. Комбинированные вакцины по сравнению с моновакцинами стоят сравнительно дорого.

В таблицах 20 и 21 представлены основные применяемые вакцинные препараты против полиомиелита.

Таблица 20

Перечень наиболее применяемых вакцин против полиомиелита, содержащих ИПВ.

N	Название вакцины	Коммерческое название	Расфасовка в дозах	Цена одной дозы, в \$ США	Производитель
1	ИПВ у (усиленная)	I POL	10 доз. *	12.42	Sanofi Pasteur
2	АаКДС+ИПВ	Kinrix®	1 доз. *	37.13	GlaxoSmithKline
3	АаКДС+Геп.В+ИПВ	Pediarix®	1 доз. шприц тубик*	52.58	GlaxoSmithKline

**В стоимость вакцин включена федеральная акцизная стоимость от \$0.75 до 2.25 США*

Таблица 21

Перечень ИПВ вакцин закупаемых Детским фондом ООН (ЮНИСЕФ).

N	Название вакцины	Расфасовка в дозах	Цена одной дозы, в \$ США	Производитель
1	ИПВ	1 доз.	4.14	GSK
2	ИПВ	10 доз.	2.25 - 2.70*	Sanofi Pasteur
3	ИПВ	1 доз.	5.70	Staten Serum Institute

*В зависимости от количества заказанных доз.

Остается открытым вопрос финансирования намеченной политики, поскольку как было отмечено, процесс приобретения вакцин осуществляется при поддержке международных организаций, в частности, ГАВИ и ЮНИСЕФ. Доля бюджетных расходов правительства РА на программу иммунизации, начиная с 2008г., остается на высоком уровне (рис. 21). В плане приобретения новых вакцин, сохраняется поддержка ГАВИ, и согласно договоренности, срок этой поддержки в Республике Армения истекает в 2016 году.

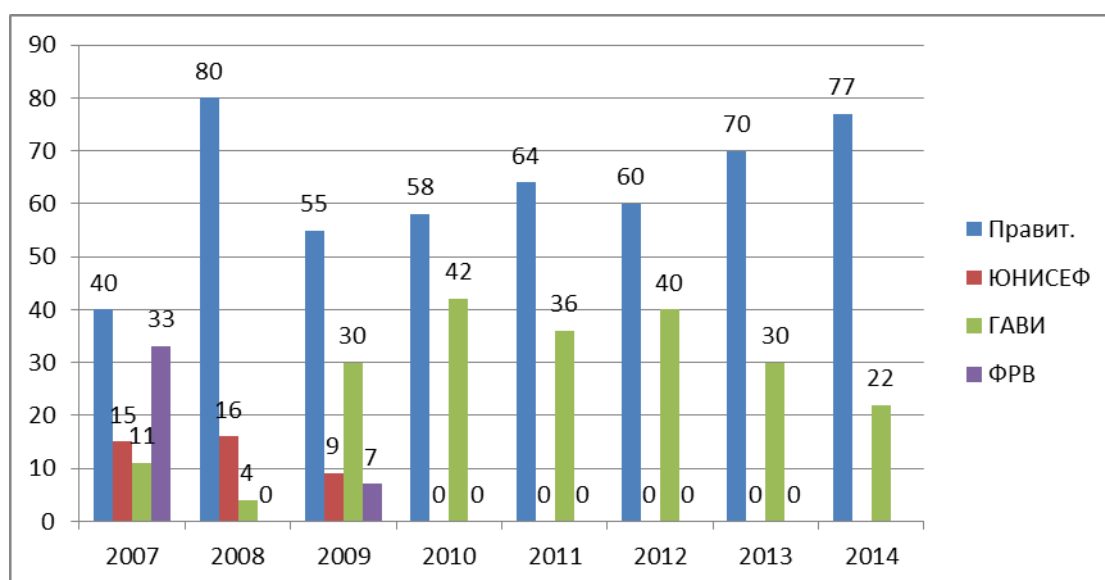


Рисунок 21. Процент бюджетных расходов на приобретение вакцин (Правительство РА, ЮНИСЕФ, ГАВИ и Фонд Родроповича-Вишневской).

Естественно, что техническая поддержка для внедрения ИПВ будет осуществляться со стороны ВОЗ и ЮНИСЕФ, а также неправительственными организациями (НПО). Только в 2013г. ГАВИ альянс обязался поддержать внедрение ИПВ в 73 странах. Вопрос финансовой поддержки особо актуален в плане внедрения гексавалентной вакцины, которая содержит антигены, против дифтерии, столбняка, коклюша, гемофильной инфекции типа В,

гепатита В и полиомиелита, стоимость которой составляет 10-15 тыс. драм (около 25-35\$).

Проведенные расчеты, представленные в таблицах 22-23, показали, что потребуется около 3 млрд драм на внедрение гексавалентной вакцины в 2017г., что почти в три раза больше по сравнению с внедрением моновалентной ИПВ (около 700 млн драм).

Таблица 22

*Государственный бюджет Республики Армения,
включая расходы на здравоохранение и на программу иммунизации.*

Годы	Бюджет РА (млн драм)	Расходы на здравоохранение (млн драм)	Расходы на программу иммунизации (млн драм)
2008	802939.0	49972.5	120.0
2009	711696.2	56168.8	150.0
2010	804297.1	56130.8	190.0
2011	906071.5	63312.4	230.0
2012	975096.5	64498.9	330.0*

*- Бюджет на программу иммунизации в 2013г. составил 400 млн драм, а в 2014г. 655.8 млн драм

Таблица 23

Расчет затрат на приобретение новых вакцин против полиомиелита в РА.

Название вакцины	Целевая группа	Кол-во доз	Кол-во доз с учетом допустимого % потерь и резерва	Стоим. 1 дозы вакцины (тыс. драм)	Затраты на дополнительные материалы (тыс. драм)	Всего (тыс. драм)
ИПВ	42000	3	173 250	4,0	6228.337	699228.337
Гексавал.	42000	3	173 250	15,0	6228.337	2604978.338
Бивалент.	42000	3	173 250	0,053	0	9182.250

Таким образом, за последние годы в Армении при наличии некоторых административных территорий с низким уровнем охвата иммунизацией в целом сохраняется высокий уровень охвата прививками (96%), что является

необходимым компонентом для сохранения статуса территории свободной от полиомиелита.

Поскольку одним из ключевых критериев перехода на использование инактивированной вакцины вместо живой оральной полиомиелитной вакцины (ОПВ), является снижение риска возникновения ВАПП, то в независимости от отсутствия официально зарегистрированных случаев ВАПП риск возникновения сохраняется как ВАПП (35-83%) так и случаев полиомиелита вызванного цВРПВ.

Для предотвращения возникновения случаев полиомиелита, вызванных как дикими так и вакцинными штаммами полиовируса, необходимо детальное изучение вакцинального статуса как больных ОПВ, так и здоровых детей для раннего обнаружения «горячих случаев».

Естественно актуальным остается вопрос по поводу дальнейших сценариев развития вакцинопрофилактики в нашей стране, что в свою очередь подразумевает придерживание политики по внедрению новых вакцинных препаратов при поддержке как правительства РА, так и при поддержке международных организаций. Произведенные расчеты по приобретению новых вакцинных препаратов свидетельствуют, что ИПВ будет внедрена в виде моновалентной вакцины за шесть месяцев до внедрения бивалентной живой полиомиелитной вакцины, а не в виде комбинированной поскольку стоимость гексавалентной комбинированной вакцины достаточно высока (700 000 млн драм).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Всемирная Ассамблея Здравоохранения в мае 1988г. приняла решение о глобальной ликвидации полиомиелита. Обобщая результаты проведенных мероприятий, во всем мире к 2000 году заболеваемость полиомиелитом по сравнению с 1988г. снизилась на 99%. Несмотря на то, что ВОЗ приняла резолюцию глобальной инициативы по ликвидации полиомиелита (ГИЛП) к 2000 г., однако к указанному сроку, заболевание удалось ликвидировать в трех регионах мира: американском (сертифицирован как свободный от полиомиелита в 1994г.), западно-тихоокеанском (2000 г.) и европейском (2002 г.). В дальнейшем исполнительный комитет ВОЗ выступил с призывом создания новой стратегии завершения ликвидации полиомиелита (май 2008 г.). Был принят новый стратегический план Глобальной инициативы по ликвидации полиомиелита (ГИЛП) на 2010-2012 гг. В 2013 году со стороны ВОЗ был принят *Стратегический план ликвидации полиомиелита в завершающей ее фазе 2013-2018гг.* Республика Армения, как самостоятельный член ВОЗ, приняла решение о ликвидации полиомиелита в стране. В Армении последний случай полиомиелита был зарегистрирован в 1995г. с тех пор не было зарегистрировано ни одного случая полиомиелита, вызванного диким штаммом полиовируса. С 1995 по 2008гг. в Армении были проведены две операции МЕКАКАР, (координируемые усилия по ликвидации полиомиелита в странах Средиземноморья, Закавказья и в Республиках Центральной Азии), для предотвращения завоза инфекции на свободные от полиомиелита территории (1995-1998гг. и 2008г., соответственно). С 1996г. на территории республики внедрен эпидемиологический надзор за ОВП. Согласно резолюции ВОЗ, в июле 2002г. Республика Армения была сертифицирована как страна, свободная от полиомиелита.

Стратегией эффективного эпидемиологического надзора за полиомиелитом является надзор за острыми вялыми параличами (ОВП), поскольку выявление

ОВП является критерием для подтверждения факта элиминации индигенных случаев болезни и прекращения циркуляции дикого полиовируса.

За 2003-2013гг. нами был проведен ретроспективный эпидемиологический анализ еженедельных и ежегодных отчетных форм, предоставляемых из лечебно-профилактических учреждений республики, которые, в свою очередь, собирались территориальными центрами гигиенического и противоэпидемического надзора МЗ РА.

Оценка эффективности эпидемиологического надзора проводилась основываясь на критериях предложенных ВОЗ.

Ретроспективный эпидемиологический анализ выявил, что случаи ОВП за исследуемый 11-летний период зарегистрированы во всех 10 марзах Армении и в г.Ереване.

Показатель заболеваемости неполиомиелитных ОВП в Армении за 2003-2013 годы колебался от 1.2 до 4.9.

Наиболее активным в плане регистрации случаев ОВП является г.Ереван, это объясняется густой населенностью и численностью детей в возрасте от 0 до 15 лет.

После вспышки полиомиелита в Таджикистане в 2010г. эпидемиологический надзор за ОВП в Армении был усилен. В 2010г. была внедрена система еженедельного мониторинга за ОВП во всех лечебно-профилактических учреждениях (неврологические, травматологические, педиатрические и инфекционные отделения/кабинеты) на предмет раннего выявления ОВП и систему обеспечения обратной связи.

Нами выявлено, что число зарегистрированных случаев ОВП до и после усиления эпидемиологического надзора за ОВП за последние 4 года (2010-2013гг.) достоверно повысилось ($p < 0.03$). Только в марзе Вайоц Дзор, который считался «молчащей» территорией, в 2011 г. и в 2013 г. было зарегистрировано по одному случаю ОВП (показатель заболеваемости неполиомиелитных ОВП 9.7 и 10.4 соответственно).

Проведенный анализ показал, что число зарегистрированных случаев ОВП было больше ожидаемых, за исключением марза Тавуш, который сохраняет статус «молчащей» территории. Ярким примером выявления и регистрации ОВП после усиления эпидемиологического надзора является марз Вайоц Дзор, где согласно математической модели вероятность ежегодной нулевой регистрации ОВП составляет 90.9%, однако как указано выше в марзе дважды были зарегистрированы по одному случаю ОВП. Единственной административно-территориальной единицей, где ежегодно регистрировались случаи ОВП, был г.Ереван, несмотря на 15%-ную вероятность ежегодной нулевой регистрации ОВП.

Ретроспективный эпидемиологический анализ поло-возрастного распределения случаев ОВП выявил, что большинство заболевших 104 случая (61.0%) составляют мальчики и 66 случаев (39%) девочки. С целью выявления возрастного распределения случаев ОВП нами выделено 5 возрастных групп: от 0 до 1 года; 1-4; 5-9; 10-14 и 15-19. Случаи ОВП зарегистрированы во всех 5-и возрастных группах: минимальный возраст у 25-и дневного ребенка, максимальный у 16-и летнего. Доминирующая роль принадлежит детям возрастной группы от одного до четырех лет (43%).

Проводимый активный эпидемиологический надзор за ОВП в Армении, в период ликвидации полиомиелита, в основном соответствует целевым критериям ВОЗ. Согласно нашим исследованиям показатель расследования случаев ОВП в течение 48 часов после оповещения в Армении статистически достоверно усилился после усиления эпидемиологического надзора (χ^2 – квадрат = 6.21). Однако показатель значимости исследованных проб фекалий в течение 14 дней с интервалом и без интервала в один день за 2003-2006гг. по сравнению с 2010-2013гг. статистически достоверных различий не выявил.

Индекс эпидемиологического надзора за ОВП самым низким был в 2007 и в 2010 годах 0.6 и 0.62, соответственно, однако после усиления

эпидемиологического надзора, намечается тенденция к повышению, и за последние 3 года 2011, 2012 и 2013гг. составляет 0.9, 1.0, 1.0, соответственно.

Немаловажным показателем эффективности эпидемиологического надзора за ОВП является, процент случаев ОВП, которые повторно клинически осмотрены (ПКО) не ранее 60 дней и не позже 90 дней после начала клинических проявлений паралича, для выявления остаточных параличей и слабости (цель $\geq 80\%$). Данный индикатор рассматривался нами по нескольким параметрам: ПКО, которые проводились в соответствующие сроки, ПКО которые проводились до или после указанного срока и ПКО, которые не были проведены. Особый интерес представляют ПКО проведенные за 2003-2006 годы, которые проводились календарно в тот же день соответствующего месяца, ровно через 90 дней с начала появления симптомов, например “дата начала симптомов 20.02.2006” “дата ПКО 20.05.2006”. Данный индикатор имел разные тенденции, местами с нарушением целевого показателя, т.е. меньше 80-ти процентов в 2007, 2008 и 2010 годах.

Всего за 11-летний период исследования выявлено 170 случаев неполиомиелитных ОВП.

Нами проведена систематизация всех 170 случаев ОВП и определено их место согласно международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10). Большинство случаев ОВП (117 случаев) диагностированы как синдром Гийена-Барре и другие демиелинизирующие заболевания и составили 69.0%.

За 2003-2013гг. вирусологическому исследованию подвергнуто 950 проб фекалий из них: 170 проб от больных с ОВП, 720 проб от контактировавших и 60 проб фекалий здоровых детей из группы риска (воспитанники домов ребенка).

Из 170 проб фекалий больных с ОВП, было выделено 9 энтеровирусов, что составляет 5.3%. Выделенные энтеровирусы относятся к НПЭВ ЕСНО25

(1), ЕСНО 12 (1), ЕСНО 13 (1), ЕСНО 14 (1), Коксаки Б (1) и нетипируемым вирусом (4). В 4-х образцах фекалий выявлены вакцинные штаммы полиовируса 2 и 3-го типа, что составляет 3%.

Из 720 обследованных проб фекалий контактировавших у 26-и, что составляет 3.6% выделены НПЭВ ЕСНО 7 (2), 25 (2), 6 (1), 14 (1), 30 (1), 11 (1), Коксаки А9 (1) и 14 нетипируемых вирусов. В 3-х образцах фекалий изолированы вакцинные штаммы полиовируса 3-го типа, что составляет 0.4%.

Из 60 обследованных проб фекалий здоровых детей из группы риска в 3-х пробах, что составляет 5.0% изолированы нетипируемые вирусы.

В целом из 950 образцов фекалий изолировано 35 энтеровирусов, что составляет 3.7% и 8 вакцинных штаммов, что составляет 0.8%.

Вирусологические исследования пробы фекалий здоровых детей из группы риска (воспитанников домов ребенка) за исследуемый период, к сожалению, проводились только два раза, в 2005 и в 2007 годах (24 и 36, соответственно), что свидетельствует о необходимости дальнейшего усовершенствования эпидемиологического надзора.

Территориальной специфичности по выявлению энтеровирусов не отмечается, как среди больных, так и среди контактировавших преобладающая роль принадлежит г.Еревану. В структуре изолированных энтеровирусов доминирующая роль принадлежит недифференцированным энтеровирусам: 4 от больных и 17 от контактировавших.

Одним из основных критериев эффективности эпидемиологического надзора за ОВП, является процент проб фекалий, с изоляцией неполиомиелитных энтеровирусов, который должен быть более 10, что свидетельствует о возможностях лаборатории в своей ежедневной практике выделять энтеровирусы, однако указанный индикатор только за 2006 и 2012гг. соответствует критериям ВОЗ.

Считаем целесообразным проявлять правильный и многосторонний подход к процессу имплементации Стратегического плана по ликвидации полиомиелита в завершающей ее фазе 2013-2018гг., направленной на составление дальнейших сценариев развития вакцинопрофилактики в нашей стране, где особенную роль должен сыграть компонент сохранения доверия к вакцинопрофилактике среди населения.

Необходимо отметить, что в РА отсутствуют труднодоступные группы населения и медицинское обслуживание, в том числе и иммунопрофилактика, доступна всему населению.

В ноябре 2012г. в Армении национальный календарь профилактических прививок был пересмотрен в связи с внедрением новой вакцины против ротавирусной инфекции, второй из кишечных инфекций после полиомиелита, управляемой вакцинопрофилактикой. Согласно настоящему календарю, вакцинация против полиомиелита осуществляется в 1.5, 3 и 4.5 месяца, а также в 18 месяце и в 6 лет.

Охват прививками против полиомиелита за последние четыре года (2011-2013гг.) остается на высоком уровне (96%), хотя продолжают сохраняться регионы с низким уровнем охвата прививками Дилижан – 89%, Джермук – 92.6% (в 2013г.).

При проведении статистической обработки материала нами сконструирована математическая модель прогнозирования вероятности возникновения ВАПП. Результаты математического прогнозирования констатируют, что несмотря на официальные данные об отсутствии случаев ВАПП в Армении за исследуемый период, вероятность регистрации при всех четырех вариантах довольно большая (35-60%), особенно, если учесть, что при расчете мы исходим из минимального количества случаев ВАПП (2 случая). При частоте возникновения ВАПП (4 случая), на 1 млн новорожденных вероятность хотя бы одного случая за 11-летний период возросла бы до 83%.

В течение 2016г. планируется полный переход на использование двухвалентной вакцины. В начале предусматривается одновременное использование ИПВ со второй или третьей дозой пентавакцины АКДС/ГепБ/Гем.инф.типа В, в возрасте 6, 10 и 14 недель по схеме ОПВ1, ОПВ2+ИПВ или ОПВ1, ОПВ2, ОПВ3+ИПВ или в 2, 4 и 6 месяцев по схеме ОПВ1, ОПВ2+ИПВ или ОПВ1, ОПВ2, ОПВ3+ИПВ, а также в возрасте 2, 3 и 4 месяцев по схеме ОПВ1, ОПВ2+ИПВ или ОПВ1, ОПВ2, ОПВ3+ИПВ, а затем постепенный переход на одновременное использование с остальными дозами пентавакцины.

Нами произведен расчет финансовых затрат на приобретение и использование ИПВ, гексавалентной и бивалентной вакцины. На внедрение гексавалентной вакцины в 2017г. потребуется около 3 млрд драм. Естественно, что техническая поддержка для внедрения ИПВ будет осуществляться со стороны ВОЗ и ЮНИСЕФ, а также неправительственными организациями (НПО). Только в 2013г. ГАВИ альянс обязался поддержать внедрение ИПВ в 73 странах. Вопрос финансовой поддержки особо актуален в плане внедрения гексавалентной вакцины, которая содержит антигены, против дифтерии, столбняка, коклюша, гемофильной инфекции типа В, гепатита В и полиомиелита, стоимость которой составляет 10-15 тыс. драм (около 25-35\$).

Таким образом, в настоящее время, благодаря проводимому эффективному эпидемиологическому надзору за ОВП и высокому уровню охвата прививками против полиомиелита, Армения в постсертификационный период продолжает сохранять статус страны свободной от полиомиелита.

ВЫВОДЫ

1. Эффективный эпидемиологический надзор за ОВП в Армении в период ликвидации полиомиелита в основном соответствует целевым критериям ВОЗ, за исключением критерия сроков проведения ПКО и выявляемости неполиомиелитных энтеровирусов при исследованиях образцов фекалий.

2. На основании проведенных комплексных эпидемиологических исследований в Армении за 2003-2013гг. выявлено 170 случаев ОВП, которые идентифицированы как неполиомиелитные ОВП. Показатель интенсивности заболеваемости колебался от 1.2 до 4.9, и имеет тенденцию к росту.

3. Установлено, что случаи ОВП зарегистрированы в возрастной группе детей от 1 до 15 лет: мальчики – 61.0%, девочки – 39.0%. Доминирующая роль отводится возрастной группе детей от 1 до 4 лет (43%).

4. Проведена систематизация всех 170 случаев ОВП и определено их место согласно международной классификации болезней МКБ-10. Большинство случаев ОВП (69%) диагностировались как синдром Гийена–Барре и другие демиелинизирующие заболевания.

5. Неполиомиелитные ОВП выявлены во всех марзах Армении и в г.Ереване. Установлено, что до усиления эпидемиологического надзора за ОВП (2003-2009гг.) и после (2010-2013гг.) наблюдается статистически достоверное увеличение последних ($p < 0.03$), за исключением марза Тавуш, который продолжает сохранять статус «молчащей» территории.

6. Обоснована необходимость внедрения инактивированной вакцины против полиомиелита в национальный календарь профилактических прививок

РА и осуществление эпидемиологического надзора за энтеровирусами в окружающей среде.

7. Высокий уровень охвата прививками против полиомиелита 96% и эффективный эпидемиологический надзор за ОВП констатируют, что Армения продолжает сохранять статус страны, свободной от полиомиелита в постсертификационный период.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Для дальнейшего усовершенствования эпидемиологического надзора за ОВП рекомендуем:

- Внедрение системы вирусологического исследования окружающей среды, на выявление энтеровирусов и вирусов полиомиелита, что является важнейшей частью мониторинга за ПВ в странах, в которых прекращена циркуляция дикого ПВ.
- Проведение изучения особенностей иммунной системы лиц, у которых были обнаружены вакцинные штаммы полиовируса с целью обоснования носительства, его длительности и динамики носительства в целом.
- Создание единой базы данных, относительно заболеваемости энтеровирусными инфекциями, для последующего эпидемиологического анализа, что диктует необходимость проведения обучающих курсов навыкам и умению использования прикладных компьютерных программ, EPI-Info, GIS, Excel.
- Придерживаться стратегии применения одного из перечисленных сценариев относительно схемы продолжения вакцинации против полиомиелита в Республике Армения.
- Оценить возможности вирусологической лаборатории с целью повышения выявляемости неполиомиелитных энтеровирусов.
- Продолжать активный эпидемиологический надзор в лечебно-профилактических учреждениях на предмет раннего выявления острых вялых параличей и обеспечения обратной связи как с ЛПУ, так и с учреждениями на национальном уровне.
- Периодически проводить вирусологические исследования проб фекалий здоровых детей из группы риска (воспитанники домов детей).
- Провести исследования защитного уровня антител у привитых против полиомиелита, с целью оценки поствакцинального протективного иммунитета.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. ՀՀ առողջապահության նախարարի «ՀՀ-ում վայրի պղիճվիրուսների ներկրման և տարածման կանխարգելման միջոցառումների մասին» 2013թ. հոկտեմբերի 31-ի N2882-Ա հրաման
2. ՀՀ առողջապահության նախարարի «ՍԹԿ համաճարակաբանական հսկողության համակարգում ներգրավված կազմակերպչությունների կողմից իրականացվող գործընթացների կատարողականի մոնիթորինգի և ՍԹԿ համաճարակաբանական հսկողության գնահատման մասին» 2011թ. նոյեմբերի 08-ի N2183-Ա հրաման

3. ՀՀ առողջապահության նախարարի «ՀՀ-ում հիմունական խարգելման ու նորոգման մեթոդական ցուցումներ հաստատելու և ՀՀ ԱՆ 2009թ. նոյեմբերի 24-ի N1823 հրամանն ու ժը կորցրած ճանաչելու մասին» 2012թ. դեկտեմբերի 28-ի N3108-Ա հրաման
4. Հայաստանի Հանրապետության նուրմ ՄԵՔԱԿԱՐ նախաձեռնության շրջանակներում արևմտահայկական պատվաստումների ազգային օրերի իրականացումը մասին, առողջապահության նախարարի հրաման, 1275-Ա, 08 սեպտեմբեր 2008թ., ք.Երևան
5. ՀՀ կառավարության 2010թ. հունվարի 14-ի N46-Ն որոշում, «հիմունական խարգելման 2010-2015թ. ազգային ծրագրի հաստատելու մասին»
6. ՀՀ կառավարության 2012թ. հոկտեմբերի 10-ի թիվ 1285-Ն որոշում, «ՀՀ կառավարության 2010թ. հունվարի 14-ի թիվ 46-Ն որոշման մեջ լրացումներ և փոփոխություններ կատարելու մասին»
7. «ՀՎԿԿ» ՓԲԸ «հիմունական խարգելման բաժին հիմնելու և հիմունական խարգելման բաժնի գործառնությունները հաստատելու մասին» 2011թ. փետրվարի 18-ի N233-Ա հրաման
8. ՍԹԿ համաճարակաբանական հսկողության համակարգում ներգրավված կազմակերպությունների կողմից իրականացվող գործընթացներ, Սանիտարահամաճարակային կանոններ և նորմեր N3.1.1-011-10, Երևան, 2011
9. Սուքիասյան Ս.Մ., Հարոյան Ա.Լ., Հարությունյան Կ.Է., և այլն. Պոլիոմիելիտի վերացումը Հայաստանի Հանրապետությունում: Միջազգային Գիտաժողովի Նյութեր, նվիրված ԵՊԲՀ 75-ամյակին, 2005, էջ 345-346

10. Амвросьева Т.В., Поклонская Н.В., Безручко А.А. и соавт. Молекулярная характеристика и филогенетический анализ энтеровирусов, вызвавших вспышки и сезонные подъемы заболеваемости в разных регионах Республики Беларусь // Журн.микробиол. 2006, N3. – С.17-21
11. Бичурина М.А., Романенкова Н.И., Розаева Н.Р. и соавт. Глобальная ситуация по полиомиелиту. Стратегия и тактика ВОЗ по ликвидации полиомиелита // Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт им. Пастера, "Журнал Инфектологии". 2011, Том 3, N2, С.6-7
12. Бичурина М.А., Романенкова Н.И., Розаева Н.Р. Экскреция вакцинных полиовирусов у детей – воспитанников учреждений закрытого типа // "Журнал Инфектологии". 2010, N 1, С.28-33
13. Бухарин О.В., Литвин В.Ю. Патогенные бактерии в природных экосистемах. – Екатеринбург, УрО РАН, 1997
14. ВОЗ, Полиомиелит, начало конца, 1997, С.2,21
15. ВОЗ, Сертификация ликвидации полиомиелита, 15-ое совещание Европейской региональной комиссии по сертификации, Копенгаген, 19-21 июля 2002г. – 2005г., С.15,28,37
16. Гисеке Й. Современная эпидемиология инфекционных заболеваний. – ВОЗ. 2004. – С.72
17. Заключение Национального Сертификационного комитета по ликвидации полиомиелита в Республике Армения, 11.10.2000г.
18. Иванова О.Е., Еремеева Т.П., Байкова О.Ю., Логиновских Н.В. и др. Исследование сточных вод в Доме ребенка, как подход к надзору за циркуляцией полиовирусов // Журнал микробиол. 2009, N1. С.12-16
19. Иванова О.Е. Приоритетные направления вирусологического обеспечения надзора за полиомиелитом и полиовирусом в Российской Федерации в постсертификационный период // Материалы Четвертой

- международной конференции «Идеи Пастера в борьбе с инфекциями».
– СПб., 2008 – С.13
20. Логиновских Н.В. Эпидемиологический надзор за полиомиелитом в период ликвидации болезни в Сибирском регионе. Автореф. канд. дис., Омск, 2004.
 21. Лукашев А.Н., Иванова О.Е., Худякова Л.В. Социально-экономическая значимость энтеровирусной инфекции и ее роль в структуре инфекционной патологии в мире. // Журн.микробиол. 2010, N5. С.113-120
 22. Лукашев А.Н., Королева Г.А., Лашкевич В.А. и соавт. Энтеровирус 71: Эпидемиология и диагностика // Журнал микробиол. 2009, N3. С.110-116
 23. Лукашев А.Н., Резник В. И., Иванова О.Е. и соавт. Молекулярная эпидемиология вируса ЕСНО 6 – возбудителя вспышки серозного менингита в Хабаровске в 2006г. // Вопросы вирусологии. 2008, 53. С.16-21
 24. Маркс. А., Гласс Дж., Саттер Р. Дифференциальная диагностика острых вялых параличей и ее роль в эпиднадзоре за полиомиелитом, *Epidemiological Reviews*, 2000, vol.22, No2, pp.298-316
 25. Национальная документация для сертификации ликвидации полиомиелита. – Заключительный отчет за 2002г., Республика Армения
 26. Онищенко Г.Г., Дроздов С.Г., Лялина Л.В. и соавт. – Проблемы ликвидации полиомиелита. СПб, 2008
 27. Онищенко Г.Г., Ежлова Е.Б., Мельникова А.А. и соавт. Полиомиелит в Таджикистане. Защита территории России от заноса и распространения дикого вируса полиомиелита // Журнал Микробиологии, 2011, N2, С.12-22
 28. Онищенко Г.Г., Новикова Н.А., Ефимов Е.И. и соавт. Сезон энтеровирусного серозного менингита в Нижнем Новгороде в 2007г. //

- Молекулярно-эпидемиологические аспекты. Журнал Микробиологии. 2009, N2. С.24-30
29. Операция МЕКАКАР, Искоренение полиомиелита. – ВОЗ, 2001. С.40-46
 30. Острые вялые параличи у детей. Алгоритмы диагностики и тактики ведения. – Методические Рекомендации. Красноярский государственный медицинский университет им. Проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, МЗ РФ, Красноярск, 2013
 31. Покровский Б.И., Пак С.Г., Брико Н.И. и соавт. Инфекционные болезни и эпидемиология. – М., ГЭОТАР-МЕД, 2003, С.293-294
 32. Профилактика инфекционных болезней, кишечные инфекции эпидемиологический надзор за полиомиелитом и острыми вялыми параличами в постсертификационный период. – Методические указания, РФ, 3.1.1.2360-08
 33. Резник В.И., Кожевникова Н.В., Каравянская и соавт. Эпидемиологическая и этиологическая характеристика энтеровирусных инфекций в Хабаровском крае // Журнал Микробиологии. 2007, N5. С.32-37
 34. Романенкова Н.И., Бичурина М.А., Розаева Н.Р. Надзор за полиомиелитом и энтеровирусной инфекцией на ряде территорий Российской Федерации // Журнал Микробиологии, 2011, N 6, С.32-36.
 35. Самойлович Е.О., Свирчевская Е.Ю., Ермолович М.А. и соавт. Надзор за заболеваниями с синдромом острого вялого паралича у детей в Республике Беларусь. Актуальные вопросы эпидемиологии // Материалы научно-практической конференции НИИ эпидемиологии, вирусологии и мед.паразитологии, Ереван, 2013, С.212-213
 36. Сейбиль В.Б., Малышкина Л.П. Возможный метод ликвидации полиомиелита как инфекции // Журнал Микробиологии. 2012 N3, С.107-113
 37. Сейбиль В.Б., Фролочкина Т.И. Серозный менингит. // Журнал Микробиологии. 2006, N1. С.87-92

38. Скачков М.В., Алкмишева А.Ш., Плотников А.О. и соавт. Контаминация простейших энтеровирусами в природных и сточных водах // Журнал Микробиологии. 2009, N 5. С.28-32
39. Черкасский Б.Л. Руководство по частной эпидемиологии. – Москва: Медицина, 2002. т.1. С.237-250.
40. Abzug M.J., Keyserling H.L., Lee M.L. et al. Neonatal enterovirus infection: virology, serology and effects of intravenous immune globulin. // Clin.Infec.Dis. 1995;20:1201-1206
41. Adalja A.A. EV 71 and Acute Flaccid Paralysis, UPMC, Center for Health Security, Clinician's Biosecurity News, 31 May 2013 http://www.upmc-cbn.org/report_archive/2013/cbnreport_05312013.html
42. Alexander J., Zubair M., Muzaffar Kh. et al. Progress and peril: poliomyelitis eradication efforts in Pakistan, 1994-2013. // J.Infect.Dis. 2014,Nov;210, Suppl 1:S152-61
43. Bahl S., Kumar R., Menabde N. et al. Polio-Free certification and Lessons Learned – South-East Asia Region, March 2014, MMWR, October 24, 2014;63(42);941-946
44. Banerjee K., Gary-Hlady W., Andrus J.K. et al. Poliomyelitis surveillance: the model used in India for polio eradication // WHO 2000;78(3):321-329
45. Bassey E.B., Gasasira A., Mitula P. et al. Surveillance of acute flaccid paralysis in Akwa Ibom State, Nigeria 2004-2009. Pan African Medical Journal. 2011; 9:32
46. Brown B.A., Oberste S., Alexandr J.P. et al. Molecular epidemiology and evolution of enteroviruses 71 strains isolated from 1970 to 1998 // J. Virol. 1999;73: 9969-9975
47. Carvalho L.F., Weckx L.Y. Universal use of inactivated polio vaccine // Jornal de Pediatria. 2006;82(3):75-82

48. Cernakova B., Sobotova Z., Rovny I. et al. Isolation of vaccine-derived polioviruses in the Slovak Republic. // *Eur. J.Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2005;24:438-439
49. CDC, Brief Report: Global Polio Eradication Initiative Strategic Plan. – *Morb.Mortal.Wkly Rep.* February 13. 2004;53(05):107-108
50. CDC, Evaluating Surveillance indicators Supporting the Global Polio Eradication Initiative 2011-2012 // *MMWR*, April 12, 2013;62(14):270-274
51. CDC, Imported vaccine-associated paralytic poliomyelitis. – United States, 2005, *MMWR*, February 3. 2006;55(04):97-99
52. CDC, Laboratory surveillance for wild and vaccine-derived polioviruses worldwide, January 2006-June 2007. // *MMWR*, September 21, 2007;56(37):965-969
53. CDC, Update on Vaccine-Derived Polioviruses – Worldwide, January 2008-June 2009 // *MMWR*, 2009 September 18;58(36):1002-1006
54. CDC, Wild Poliovirus Type 1 and Type 3 Importations -15 Countries, Africa, 2008-2009 // *MMWR*, 2009 April 17;58(14):357-362
55. Cherkasova E.A., Yakovenko M.L., Rezapkin G.V. et al. Spread of vaccine-derived polioviruses from a paralytic case in an immunodeficient child: an insight into natural evolution of oral polio vaccine. // *J.Virol.* 2005;79:1062-1070
56. Chhabra E. An end to polio in India. – *The New York Times*, March 05, 2014
57. Chiba Y., Nikita K., Matuba T. et al. Active surveillance for acute flaccid paralysis in poliomyelitis high risk areas in southern China. // *Bulletin of the WHO.* 2001;79(2):104-105
58. Chonmaitree T., Mann L. Respiratory infections. – In: Human enterovirus infections. H.A. Rotbart (ed.) ASM Press, Washington, DC, 1995, p.255-270

59. Chumakov K., Ehrenfeld E., Wimmer E. et al. Vaccination against polio should not be stopped. // Nature Reviews Microbiology. 29 October 2007, p.1-7
60. Daniel Salas-Peraza, Maria L Avila-Aguero, Ana Morice-Trejos. Switching from OPV to IPV: are we behind the schedule in Latin America? // May 2010; 9(5):475-483
61. Dettmeyer R., Baasner A., Schlamann M. et al. Role of virus-induced myocardial affections in sudden infant death syndrome: a prospective postmortem study. // Pediatr. Res. 2004;44:947-952
62. Durrheim D., Speare R., Ogunbanjo G., Elimination Programs: Monitoring the effectiveness of surveillance. – JID 2004:190 (15 December), 2195
63. El Bassioni L., Barakat I., Naser E. et al. Prolonged detection of indigenous wild polioviruses in sewage from communities in Egypt. // Am. J. Epidemiol. 2003; 158:807-815
64. Europe archive historical milestone as region is declared polio-free, media centre, 20 June, 2002
<http://www.who.int/mediacentre/news/releases/releaseeuro02/en/>
65. Euro Polio Page, Ежемесячный бюллетень по надзору за острым вялым параличом (ОВП), апрель, 2008.
66. Global Polio Eradication Initiative: 8th meeting of the Independent Board // Weekly Epidemiological Record, 2013;28(88):285-300
67. Gow J.W., Behan W.M., Clements G.B. et al. Enteroviral RNA sequence detected by polymerase chain reaction in muscle of patients with postviral fatigue syndrome. // Br.Med.J. 1991;302:692-696
68. Grassly N.C. The final stages of the global eradication of poliomyelitis. // Philosophical Transactions of the Royal Society B. – London, 2013. – Vol 368 no 1623 20120140. P-6

69. Greub G., Raoult D. Microorganisms resistant to free-living Amoebae. // Clin. Microbiol. Rev. 2004;17(2):413-433
70. Henderson R. The World Health Organization's Plan of Action for Global Eradication of Poliomyelitis by the year 2000. // Annals of the New York Academy of Sciences, December 1989;569:69-85
71. Herrero L.J., Lee C.S., Huerrelbrinik R.J. et al. Molecular epidemiology of enterovirus 71 in peninsular Malaysia, 1997-2000. // Arch. Virol. 2003; 148: 1369-1385
72. Hird T.R., Grassly N. C. Systematic review of mucosal immunity induced by oral and inactivated vaccines against virus shedding following oral poliovirus challenge. // Plos Pathogens. April 19, 2012;8(4):1-9 e1002599
73. Huang M.C., Wang S.M., Hsu Y.W. et al. Long-term cognitive and motor deficits after enterovirus 71 brainstem encephalitis in children. // Pediatrics. 2006;118:e1785-e1788
74. Independent Monitoring Board of the Global Polio Eradication Initiative – Nine report, May 2014, p.6-7,13, 30
75. India and 10 other Asian countries declared polio free, The Guardian, Agence France-Presse, 28 March 2014, <http://www.theguardian.com/society/2014/mar/28/india-10-other-asian-countries-declared-polio-free>
76. Jacobson S., Johansson G., Winso O. Primary sepsis in a university hospital in northern Sweden: a retrospective study. // Acta Anaesthesiol. Scand. 2004;48: 960-967
77. Javid A. Pakistan's polio workers targeted for killing, Aljazeera, 17 December 2013
78. Jubelt B., Lipton HL. Enterovirus/Picornavirus infections., Nandb. Clin. Neurol. 2014;123:379-416. doi: 10.1016/B978-0-444-53488-0.00018-3. PubMed

79. Kelland K. Combining vaccines may help eradicate polio, Reuters, 11 July 2014, <http://www.reuters.com/article/2014/07/11/us-health-polio-vaccine-idUSKBN0FF2OG20140711>
80. Kelly J. Uptick in Worldwide Polio Cases | 2013, Continues into 2014, Medscape medical news, June 02. 2014
81. Kew O.M., Cochi S.L., Jafari H.S. et al. Possible Eradication of Wild Poliovirus Type 3 – Worldwide, 2012, November 14 2014, 63 (45), p.1031-1033
82. Kew O.M., Wright P.F., Agol V.I., et al. Circulating vaccine-derived polioviruses: current state of knowledge, Bulletin of the WHO, Policy and Practice, January 2004, 82 (1), p.16-23
83. Khetsuriani N. Enteroviruses Surveillance-United States, 1970-2005, MMWR, 2006;55:1-20
84. Kimberly A.P., Ousmane M.D., Cara C.B. et al. Tracking Progress Toward Polio Eradication – Worldwide, 2013-2014, Morb.Mortal.Wkly Rep. April 24. 2015; 64(15):415-420.
85. Kovacs E., Bucs B. Propagation of mammalian viruses in Protista. II. Isolation of complete viruses in Protista. II. Isolation of complete virus from yeast and Tetrahymena experimentally infected with picorna viral particles or their infectious RNA. // Life Sci. 1967;6:347-358.
86. Lahariya Ch. Global eradication of polio: case for “finishing job”. // WHO, Bulletin of the WHO, Jun 2007;85(6):487-492.
87. Leroy E.A. Vaccine-resistant polio strain discovered. – Scientific news, N 464, September 2014.
88. Levitt A., Ousmane M.D., Tangermann R.H. et al. Surveillance Systems to Track Progress Toward Global Polio Eradication-Worldwide, 2012-2013, MMWR, April 25, 2014;63(16):356-361.

89. Lite J. Polio Resurgent in Nigeria, April 03, 2009, Scientific American, <http://www.scientificamerican.com/blog/post/polio-resurgent-in-nigeria-2009-04-03/>
90. Martin R. Addressing vaccine-preventable diseases in areas with high coverage in the European Region: thematic movements and cumulative moments, SAGE 9 November 2010
91. Marx A., Glass J.D., Sutter R.W. Differential diagnosis of acute flaccid paralysis and its role in poliomyelitis surveillance. // Epidemiol. Re. 2000;22:298-316.
92. Mascarhenas A. Polio virus detection time gap cut by half, The Indian Express, 07 June 2007, <http://archive.indianexpress.com/news/polio-virus-detection-time-gap-cut-by-half/33027/>
93. Maurice J. Polio eradication effort sees progress, but problems remain. The Lancet. 15 March 2014;383(9921):939.
94. Menon M. Six polio security police killed in Charsadda blast, The Hindu, January 22, 2014
95. Mirand A., Henquell C., Archimbaund C. et al. Emergence of recent echovirus lineages is marked by serial genetic recombination events. – Ibid. 2007;88: 166-176.
96. Modlin J. Perinatal echovirus infection: insights from a literature review of 61 cases of serious infection and 16 outbreaks in nurseries. // Rev. Infect.Dis. 1986;8:918-926.
97. Monaco L.O. Letter of Statement, The White House, Washington, 2014, May 16
98. Morris A.M., Elliott E.J., D'Souza R.M. et al. Acute flaccid paralysis in Australian children. // JPaediatr.Child. Health. 2003;39:22-26.
99. Moturi E. K., Porter K.A., Wassilak S. G.F. et al. Progress Toward Polio Eradication-World wide, 2013-2014, MMWR, May 30, 2014/63(21):468-472.

100. Mullan Z. Polio: is the end in sight? // *The Lancet*. November 2014;2(11): e616.
101. Odoom J.F., Ntim N.A., Sarkodie B. et al. Evaluation of AFP surveillance indicators in polio-free Ghana, 2009-2013. *BMC Public Health* 2014, 14:687
102. Ooi M.H., Wong S.C., Podin Y. et al. Human enterovirus 71 disease in Sarawak, Malaysia: a prospective clinical, virological and molecular epidemiological study. // *Clin. Infect. Dis.* 2007;44:646-656.
103. Ousmane M.D., Burns C.C., Wassilak S.G.F. et al. Update on Vaccine-Derived Polioviruses-Worldwide. – July 2012 December 2013, *MMWR*, March 21, 2014/63(11); p.242-248.
104. Paralytic poliomyelitis in Madagascar. // *Weekly Epidemiological Record*, 2002;77(29): 241.
105. Performance of Acute Flaccid Paralysis (AFP) Surveillance and Incidence of Poliomyelitis (data received in WHO headquarters). // *Weekly Epidemiological Record*, 2013;16(88):161-172.
106. Performance of Acute Flaccid Paralysis (AFP) Surveillance and Incidence of Poliomyelitis (data received in WHO headquarters). // *Weekly Epidemiological Record*, 2014;48(89):529-544.
107. Performance of Acute flaccid paralysis (AFP) surveillance and incidence of poliomyelitis. // *Weekly Epidemiological Record*, 2008;47(83):421-428.
108. Performance of Acute flaccid paralysis (AFP) surveillance and incidence of poliomyelitis. // *Weekly Epidemiological Record*, 2008;36(83):321-332.
109. Pichichero M.E., McLinn S., Rotbart H.A. et al. Clinical and economic impact of enteroviruses illness in private pediatric practice. // *Pediatrics*. 1998;102:1126-1134.
110. Poliomyelitis, Somalia and Kenya. // *Weekly Epidemiological Record*, 2013;24(88):241-256.

111. Poliomyelitis outbreak in Somalia and Kenya. // Weekly Epidemiological Record, 2013;33(88):349-356.
112. Polio news, Issue 6, Summer 1999, p.1-2.
113. Polio vaccines: WHO position paper. // Weekly Epidemiological Record, January 2014; 9(89):73-92.
114. Pomerai P., Mudyiradima R., Tshimanga M. et al. Evaluation of the Acute Flacid Paralysis (AFP) Surveillance System in Bikita District Masvingo Province. – 2010: BMC Research Notes 2014, 7:252:1-7.
115. Progress towards global interruption of wild poliovirus transmission, January 2012-March 2013 // Weekly Epidemiological Record, 2013;18(88):181-188.
116. Progress towards interruption of wild poliovirus transmission in 2005. // Weekly Epidemiological Record, 2006;81(17):165-172.
117. Progress towards poliomyelitis eradication in Afganistan, January 2012-August 2013. // Weekly Epidemiological Record, 2013;43(88):465-476.
118. Progress towards poliomyelitis eradication in Pakistan, January 2012-September 2013. // Weekly Epidemiological Record, 2013;47(88):501-508.
119. Progress towards poliomyelitis eradication in Nigeria, January 2012-September 2013; Weekly Epidemiological Record, 2013,51-52,(88):545-556
120. Progress towards interrupting wild polioviruses transmission worldwide: January 2010-March 2011. // Weekly Epidemiological Record, 2011;20(86):189-204.
121. Progress towards polio eradication worldwide, 2013-2014. // Weekly Epidemiological Record, 2014;22(89):237-244.
122. Razum O., Muller O. Polio eradication: Where are we now? // The Lancet. 2013 December 14; 382(9902):1979.
123. Richer M.J., Horwitz M.S. Cocksackievirus infection as an environmental factor in the etiology of type 1 diabetes. // Autoimmun. Rev. 2009;8:611-615.

124. Romanenkova N.I., Guillot S., Rozaeva N.R. et al. Use of multiple restriction fragment length polymorphism method for detecting vaccine-derived polioviruses in clinical samples. // J.Clin.Microb. 2006;44(11):4077-4084.
125. Roos R. CIDRAP News, UNICEF, WHO push for inactivated polio vaccine, University of Minnesota, March 04.2014. <http://www.cidrap.umn.edu/news-perspective/2014/03/unicef-who-push-inactivated-polio-vaccine>
126. Root T. Polio vaccine effort in Syria reaches 1,4 million children as volunteers brave violence. – Washington Post, 22 June 2014.
127. Rousset D., Rakoto-Andrianarivelo M., Razafindratsimandresy R. et al. Recombinant vaccine-derived polioviruses in Madagascar. // Emerg.Infec.Dis. 2003;9:885-887.
128. Sejvar J.J., Baughman A.L., Wise M. et al. Population Incidence of Guillain-Barre Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. Neuroepidemiology 2011; 36:123-133
129. Shahmahmoodi Sh., Mamishi S., Aghamohammadi A. et al. Vaccine-associated paralytic poliomyelitis in immunodeficient children, Iran, 1995-2008. // Emerging Infectious Diseases. July 2010;16(7):1133-1136.
130. Sheldrick M. 1,2 billion reasons to celebrate: India set to be polio free, the Guardian, January 13, 2014.
131. Shimizu H., Thorley B., Paladin F.J. et al. Circulation of type 1 vaccine-derived poliovirus in the Philippines in 2001. // J.Virol. 2004;78:13512-13521.
132. Shulman L. M., Gavrilin E., Jorba J. et al. Molecular epidemiology of silent introduction and sustained transmission of wild polioviruses type 1. – Israel, 2013. Eurosurveillance, Volume 19, Issue 7, 20 February 2014
133. Sparrow A. Polio Epidemic: The Suppressed Truth. – New York Review, February 20, 2014

134. Strikas R.A., Anderson L.J., Parker R.A. Temporal and geographic patterns of isolates of nonpolio enteroviruses in the United States, 1970-1983. // J. Infect. Dis. 1986;153:346-351.
135. Surveillance of Acute Flaccid paralysis, Field Guide, 3rd edition, New Dehli, 2005, p.38-44.
136. Sutter R.W., Jakob J.T, Hemant J. et al. Immunogenicity of bivalent types 1 and 3 oral poliovirus vaccine: a randomised, double-blind, controlled trial. // The Lancet, 13 November 2010;376(9753):1682-1688,.
137. "Syrian Arab Republic: WHO and UNICEF Estimates of Immunization Coverage: 2012 Revision", July 2, 2013
http://www.childinfo.org/files/Syrian_Arab_Republic_2000_2012.pdf
138. Technical advisory group on polio eradication for the horn of Africa countries, 8-th Meeting Report, 6 to 7 September 2012, p.1-2
139. The Henry J. Kaiser Family Foundation, The U.S. Government and Global Polio Efforts, Fact Sheet, March 2014, p. 1-4
140. The Lancet. Polio eradication: Where are we now? Volume 382, Issue 9902, October 26, 2013 p.1381.
141. The U.S. Government and Global Polio Efforts, The Henry J. Kaiser Family Foundation, October 2015, p.1-4.
142. Trimble R., Atkins J., Quigg T.C. et al. Vaccine-associated Paralytic Poliomyelitis and BCG-osis in an immigrant Child with severe combined immunodeficiency syndrome-Texas, 2013 MMWR, August 22, 2014/63(33); p.721-724
143. Updates on CDC's Polio eradication efforts, December 27, 2013, http://www.cdc.gov/polio/updates/2013/2013_1227.htm
144. Vaccine-derived polioviruses detected worldwide, July 2012-December 2013. // Wkly. Epidemio. Rec. 2014;12(89):117-132.
145. Verma. R., Khanna P., Chawla S. Inactivated polio vaccine: time introduce it in Indian's national immunization schedule. 2012 Jul;8(7):956-8

146. Wallace G.S., Seward J.F., Pallansch M.A. et al. Interim CDC Guidance for Polio Vaccination for Travel to and from Countries Affected by Wild Poliovirus. // *Morb.Mortal.Wkly Rep.* 2014, July 11;63(27):591-594.
147. Watson R.S., Carsillo J.A. Scope and epidemiology of pediatric sepsis. // *Pediatr. Crit. Care Med.* 2005;6:S3-S5.
148. Welch J., Maclaran K., Jordan T. et al. Frequency viral loads, and serotype identification of enteroviruses infections in Scottish blood donors. *Transfusion.* // 2003; 43:1060-1066.
149. WHA 41.28, Global eradication of poliomyelitis by the year 2000, 13 May 1988.
150. WHA, "Poliomyelitis: intensification of the global eradication initiative", WHA 65.5, 26 May 2012, p.1-3.
151. WHO, Polio Eradication Initiatives, Syrian Arab Republic, <http://www.emro.who.int/polio/countries/syrian-arab-republic.html>
152. WHO, Action to stop polio now, 2012, GEAP 2012-2013, p.3-7.
153. WHO, Countries, Syrian Arab Republic, Polio Situation Report, N13, March 2014.
154. WHO, Detection of polioviruses in sewage, Brazil, Global Alert and Response (GAR), 18 June 2014, http://www.who.int/csr/don/2014_6_23polio/en#
155. WHO, Epidemiological Brief. – № 12. – 07 February 2011.
156. WHO, Euro Polio Page, Май 2007.
157. WHO, Financial resource requirements 2013-2018, Polio global eradication initiative, February 2014, p. 4-6
158. WHO, Global action plan for laboratory containment of wild polioviruses. – Second edition, WHO, 2004, p.6-7.
159. WHO, Guidance for implementation of the IHR temporary recommendations under the IHR (2005) to reduce the international spread of polio. – Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2014. p.1-2.

160. WHO, International Health Regulations (2005). 2nd ed. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2005, p.49.
161. WHO, Polio outbreak in the Middle East – update, Global Alert and Response (GAR), 21 March, 2014
http://www.who.int/csr/don/2014_3_21polio/en/#
162. WHO, Poliomyelitis fact sheet N 114, April 2014.
163. WHO, Polio Lab Network Quarterly Update, 2006, XIII, Issue 4. p.4.
164. WHO, Poliovirus detected from environmental samples in Israel, Global Alert and Response (GAR), 3 June 2013,
http://www.who.int/csr/don/2013_06_03/en/
165. WHO, Poliovirus detected from environmental samples in Israel, Global Alert and Response (GAR), 15 August 2013,
http://www.who.int/csr/don/2013_08_15/en/
166. WHO, Polio Eradication & Endgame Strategic Plan 2013-2018, 2013, p.1-4
167. WHO, 2004. Polio laboratory manual. WHO/IVB/04.10. – World Health Organization, Geneva, Switzerland, p.7.
168. WHO-recommended standards for surveillance of selected vaccine-preventable diseases. – WHO, 2003, revised July 2008, p.31-34.
169. WHO, Report of the 22nd Meeting of the European Regional Certification Commission for Poliomyelitis Eradication, 21-22 June 2009, p.6.
170. WHO, Report of SAGE working group on vaccine hesitance, 01 October 2014.
171. WHO, Second meeting of the SAGE Working group on IPV, Geneva, June 3-4, 2009, p.9.
172. WHO, Twenty-Seventh World Health Assembly, Official Records No.217, 1974, Part 1, 19. p.28-29.
173. WHO and UNICEF estimates of national immunization coverage, July 2, 2013, Page 5, http://www.childinfo.org/files/Armenia_2000_2012.pdf

174. Witso E., Palacios G., Cinek O. et al. High prevalence of human enterovirus A infection in natural circulation of human enteroviruses. // J.Clin.Microbiol. 2006; 44: 4095-4100.
175. Yakovenko M.L., Gmyl A.P., Ivanova O.E. et al. The 2010 outbreak of poliomyelitis in Tajikistan: epidemiology and lessons learnt. // Eurosurveillance, Volume 19, Issue 7, 20 February 2014
176. Yakovenko M., Ivanova O., Gmyl A. et al. Poliomyelitis outbreak in Tajikistan in 2010 caused by wild polioviruses type 1. // Eurosurveillance 2010, Scotland, G2: 125.
177. Yang C., Naguib T., Yang S.J. et al. Circulation of endemic type 2 vaccine-derived poliovirus in Egypt from 1983 to 1993. // J Virol. 2003;77:8366–8377.
178. Yang F., Ren L., Xiong Z. et al. Enterovirus 71 outbreak in the People's Republic of China in 2008. // J. Clin. Microbiol. 2009;47: 2351-2352.