

Вакцины против Японского энцефалита¹

Документ по позиции ВОЗ

В соответствии с возложенными обязанностями предоставлять государствам-членам информацию по вопросам политики в области здравоохранения, ВОЗ публикует серию регулярно обновляемых документов с изложением позиции по вакцинам и их комбинациям против болезней, имеющих международное значение для общественного здравоохранения. Эти документы, в которых преимущественно рассматриваются вопросы применения вакцин в крупномасштабных программах иммунизации, обобщается основная информация по соответствующим болезням и вакцинам, и в заключение излагается текущая позиция ВОЗ относительно их использования в глобальном контексте. Документы были рассмотрены рядом экспертов внутри и вне ВОЗ, и с апреля 2006 г. они рассматриваются и одобряются Стратегической консультативной группой экспертов ВОЗ по вакцинам и иммунизации. Документы по позиции ВОЗ предназначены, главным образом, для использования работниками общественного здравоохранения и руководителями программ иммунизации в странах. Однако они также могут представлять интерес для международных финансирующих учреждений, производителей вакцин, медицинской общественности и научных изданий.

Резюме и выводы

Японский энцефалит является наиболее важной формой вирусного энцефалита в Азии. По оценкам, вирус ЯЭ ежегодно вызывает не менее 50 000 случаев клинического проявления заболевания преимущественно среди детей в возрасте до 10 лет, при этом унося жизни около 10 000 людей и приводя в 15 000 случаев к хроническим нейропсихиатрическим последствиям. За последние десятилетия вспышки ЯЭ возникли в ряде ранее не эндемичных областях. Переносчиками являются комары, которые получают вирус от зараженных вирусом животных, обычно это домашние свиньи или водоплавающая птица. Лишь у одного из 250-500 инфицированных проявляются клинические признаки болезни. Для лечения ЯЭ не существует никаких специфических препаратов. Хотя использование пестицидов и более совершенных методов в практике ведения сельского хозяйства, возможно, внесли свой вклад в снижение частоты возникновения заболевания в ряде стран, но единственной наиболее значимой мерой борьбы с болезнью является вакцинация. В настоящее время широкомасштабно используется три вида вакцин: (i) чищенная и инактивированная вакцина, приготовленная с использованием клеток мозга мышей, на основе либо штамма вируса Накаяма, либо штамма Пекинского вируса. ЯЭ; она производится в ряде стран Азии; (ii) инактивированная вакцина против ЯЭ с использованием культуры клеток, приготовленная на основе Пекинского штамма вируса Р-3, и (iii) живая аттенюированная вакцина с использованием культуры клеток, приготовленная на основе штамма SA 14-14-2 вируса ЯЭ. Недостатками вакцины, приготовленной с использованием клеток мозга мышей, являются ограниченное время вызванной защиты, необходимость в многократных дозах и, в большинстве стран, относительно высокая цена за дозу. Вакцины с использованием культуры клеток производятся и широко используются в Китае, где на смену инактивированной вакцины постепенно приходит живая аттенюированная вакцина. Ряд других подающих надежду вакцин находится на достаточно продвинутой стадии разработки.

Существует насущная потребность в повышении на региональном и национальном уровнях осознания важности проблемы ЯЭ, а также в международной поддержке в борьбе против этой болезни. Следует расширить охват вакцинацией против ЯЭ таким образом, чтобы включить все области, где ЯЭ определенно является серьезной проблемой здравоохранения.

¹ См. No.44, 1998 г., стр.337-344.

Наиболее эффективной стратегией иммунизации в эндемичных по ЯЭ условиях является единовременная кампания целевой направленности на группы населения, которые выявляются на основе местных эпидемиологических данных, с последующим включением вакцины против ЯЭ в плановую программу иммунизации. Такой подход имеет большее воздействие на общественное здоровье, чем каждая из стратегий в отдельности.

Как вакцина, приготовленная с использованием клеток мозга мышей, так и вакцина, основанная на культуре клеток, считаются действенными и достаточно безопасными для использования среди детей. Вместе с тем, следует отметить, что среди вакцинированных детей в эндемичных районах и у приезжих из неэндемичных районов отмечены отдельные случаи острого рассеянного энцефаломиелита с возможностью летального исхода и гиперчувствительность при использовании вакцины, приготовленной с использованием клеток мозга мышей. Поскольку такие неблагоприятные случаи крайне редки, а также в связи с высоким коэффициентом отношения получаемой в результате плановой вакцинации пользы к риску не следует препятствовать внедрению иммунизации против ЯЭ в программы общественного здравоохранения.

Приготовленная с использованием клеток мозга мышей инактивированная вакцина успешно использовалась для снижения частоты возникновения ЯЭ в ряде стран, и, вероятно, будет в течение еще нескольких лет использоваться на национальном и международном уровнях. Живая аттенуированная вакцина, приготовленная с использованием культуры клеток, как представляется, требует введения меньшего количества доз для обеспечения более длительной защиты, в большинстве случаев дешевле и, как представляется, являет собой привлекательную альтернативу вакцине, приготовленной с использованием клеток мозга мышей. Однако требуется провести дальнейшие исследования для уточнения вопроса о ее безопасности и эффективности при использовании у лиц с иммунодефицитом, а также о воздействии этой вакцины при введении ее в сочетании с другими.

Схемы иммунизации трех лицензированных вакцин ЯЭ, которые в настоящее время широко используются в практике, зависят от профиля соответствующих вакцин и от местных эпидемиологических условий и рекомендуемых схем иммунизации других детских вакцин. При иммунизации детей в возрасте от 1 до 3 лет вакцина с использованием клеток мозга мышей обеспечивает адекватную защиту в течение детского периода жизни после введения 2 первичных доз с интервалом в 4 недели с последующим введением бустерной дозы по прошествии одного года и затем с трехлетними интервалами вплоть до 10-15-летнего возраста. Не менее хорошая защита достигается однократным введением живой аттенуированной вакцины, приготовленной с использованием культуры ткани с последующим однократным введением бустерной дозы с интервалом примерно в один год. Важность достижения длительной защиты подчеркивается тем фактом, что в ряде областей все большая доля случаев заболевания ЯЭ приходится на лиц в возрасте 10 лет и старше.

Существует необходимость в безопасных и эффективных вакцинах против ЯЭ с гарантированной обеспеченностью поставок. Всем производителям вакцин против ЯЭ надлежит следовать международным стандартам Надлежащей производственной практики и выполнять требования ВОЗ в отношении производства и контроля качества. Будь то местное производство вакцины или она закупается за пределами страны, ее безопасность и иммуногенность должны подвергаться оценке независимых органов контроля до ее возможного одобрения к использованию.

Для характеристики эпидемиологических свойств, измерения бремени болезней, выявления групп населения высокого риска и документирования воздействия мер контроля необходимо использовать более совершенные методы надзора за ЯЭ, в том числе стандартизированные,

лабораторные тесты, направленные конкретно на исследование вируса ЯЭ. Рекомендуемые стандарты для надзора за заболеваемостью ЯЭ обсуждаются в отдельном документе ВОЗ².

История вопроса

Японский энцефалит (ЯЭ) является вирусным зоонозом, болезнью, распространяемой переносчиком, который также может заражать людей. ЯЭ встречается практически во всех Азиатских странах, будь то станы с умеренным, тропическим или субтропическим климатом, и эпизодически проникает в области, где не наблюдается обычно эпизоотического распространения болезней, такие как Острова Торез Стрейт, которые находятся в некотором расстоянии от Австралийского материка. В эндемичных по ЯЭ регионах живут около 3 миллиардов людей, и ежегодно рождается более 70 миллионов детей. Однако ежегодная частота возникновения клинической формы заболевания значительно различается по странам, равно как и между затронутыми заболеванием странами, варьируясь от менее 10 до более 100 случаев на 100 000 населения. Периодически болезнь становится гиперэндемичной в таких странах, как Индия, в ряде областей центральной и южной Индии, южного Непала северного Вьетнама, а также в ряде районов Юго-Восточной Азии, где программы вакцинации еще не внедрены в практику, как например, в Камбодже.

Антропофильные комары передают вирус человеку от животного-хозяина вируса, усиливающего его действие, преимущественно от домашних животных и болотных птиц. Наиболее значимый вид переносчиков, *Culex tritaeniorhyncus*, размножается в бассейнах и заводненных рисовых полях. Хотя большая часть случаев среди людей происходит в сельской местности, распространение болезни может также происходить в городских центрах и пригородах.

В районах с умеренным климатом период распространения обычно начинается в апреле или мае и продолжается до сентября или октября. В тропических и субтропических областях распространение заболевания менее подвержено сезонным колебаниям или усугубляется с началом периода дождей. Там, где используемый ирригационный режим создает условия для размножения комаров в течение всего года, передача заболевания может происходить даже в сухой период года. Во многих Азиатских странах наиболее крупные вспышки ЯЭ происходят с интервалами в 2-15 лет. До настоящего времени не было обнаружено фактических данных, которые бы свидетельствовали о том, что эпидемии ЯЭ совпадают с наиболее крупными наводнениями, в том числе цунами. Ряд эпидемиологических аспектов ЯЭ требует дальнейшего изучения.

Тогда как в тех регионах, где вирус появился недавно, были затронуты все группы населения, серологические исследования показывают, что большинство людей, живущих в эндемичных по ЯЭ областях, инфицируются в возрасте до 15 лет. Лишь в одном из 250-500 случаев вирусного инфицирования ЯЭ проявляются симптомы болезни. В гиперэндемичных областях половина случаев ЯЭ наблюдается у детей до 4 лет, и почти все случаи - в возрасте до 10 лет. В ряде эндемичных районов, где широко проводилась вакцинация против ЯЭ, наблюдалось смещение в возрастном распределении случаев в сторону увеличения доли случаев, возникающих у детей старшего возраста и взрослых.

В таких странах, как Япония и Корея, и ряде регионов Китая, частота случаев ЯЭ снизилась за несколько десятилетий, преимущественно в результате широкого использования вакцин против ЯЭ. С улучшением социально-экономических условий изменился образ жизни, а

² Рекомендованные ВОЗ стандарты эпиднадзора за отдельными болезнями, которые можно предотвратить с помощью вакцинации. Женева, Всемирная организация здравоохранения, 2003 г. (WHO/V&B/03.01)

меры борьбы, такие как централизованное выращивание свиней и использование инсектицидов, также, возможно, внесли вклад в этот процесс. В одном исследовании было показано, что пропитанные перметрином сетки от комаров до некоторой степени защищают от инфицирования ЯЭ. Однако противокмаринные сетки и другие меры подобного рода не должны считаться заменой детской вакцинации против ЯЭ. И хотя считается, что масштабы болезни среди жителей эндемичных районов серьезно недооцениваются в официальной статистике, это заболевание крайне редко встречается среди тех, кто приезжает в эти области на короткое время, а также среди туристов.

Клиническое течение болезни начинается с инкубационного периода, составляющего 4-14 дней, и характеризуется в основном внезапной лихорадкой, ознобом, мышечными болями, спутанностью сознания и ригидностью задней части шеи. У детей первичными симптомами могут быть в основном желудочно-кишечные боли и рвота, часто встречаются также судороги. ЯЭ может начинаться как легкое заболевание, ведущее к выздоровлению без осложнений, либо может стремительно развиваться в тяжелую форму энцефалита с психическими нарушениями, общими или очаговыми невралгическими расстройствами и комой. Из приблизительно 50 000 случаев ЯЭ, которые, по оценкам, возникают ежегодно, около 10 000 заканчиваются смертельным исходом, а у 15 000 выживших наблюдаются неврологические и/или психиатрические последствия, требующие реабилитации и продолжения лечения.

Имеется весьма ограниченное число исследований ЯЭ у беременных женщин, поскольку большая часть случаев этого инфекционного заболевания наблюдается в детском возрасте, но исследования, проведенные в Uttar Pradesh (Индия), свидетельствуют о существовании высокого риска выкидыша в течение первых двух триместров беременности. Пока не установлено возможное воздействие сопутствующих инфекций, в частности ВИЧ-инфекции, на исход заболевания ЯЭ.

Возбудитель инфекции

Вирус Японского энцефалита принадлежит к семейству вирусов Флавивириде (Flaviviridae), которые представляют собой вирусы одноцепочной РНК. Вирус ЯЭ на антигенном уровне связан с рядом других флавивирусов, которые распространены в Азии, включая вирус денге и вирус Западного Нила. Гликопротеин вируса ЯЭ содержит специфические, равно как и перекрестно-реактивные, нейтрализующие эпитопы. Основные генотипы этого вируса имеют различное географическое распределение, но все они относятся к одному серотипу и сходны в отношении вирулентности и предпочтений в отношении организма-хозяина. После укуса инфицированным комаром первичная вирусная репликация происходит в местных и региональных лимфатических узлах. Вирусная инвазия центральной нервной системы происходит, возможно, через кровь.

Для подтверждения случая с подозрением на ЯЭ требуется проведение лабораторной диагностики. Этиологический диагноз ЯЭ преимущественно основывается на серологическом исследовании с использованием прибора ЭЛАЙЗА (ELISA), который выявляет специфический IgM в спинномозговой жидкости или в крови почти всех пациентов в течение 7 дней с начала болезни. Среди других методов можно назвать традиционные исследования парных сывороток для выявления значительного повышения в общем количестве специфических к ЯЭ антител, а также анализ точек-пятен, который можно использовать в полевых условиях. Вирус крайне редко выделяется в культуре ткани из крови или спинномозговой жидкости, но его можно обнаружить при вскрытии в мозге, пораженном энцефалитом. РНК, пораженная ЯЭ, редко выявляется в СМЖ.

Защитный иммунный ответ

Защита от ЯЭ достигается за счет развития нейтрализующих антител. В результате исследований, проведенных на животных, а также клинических испытаний вакцины, в качестве защитного был принят уровень нейтрализующих антител $\geq 1:10$. Роль клеточных иммунных механизмов в обеспечении защиты против вируса ЯЭ была выявлена в экспериментальных исследованиях на мышах.

Вакцины против японского энцефалита

В настоящее время наиболее важными видами вакцин против ЯЭ, используемых в широких масштабах, являются следующие:

- очищенная и инактивированная вакцина, приготовленная с использованием клеток мозга мыши, на основе либо штамма вируса Накаяма, либо штамма Пекинского вируса; производится в ряде Азиатских стран;
- инактивированная вакцина против ЯЭ с использованием культуры клеток, приготовленная на основе Пекинского штамма вируса Р-3;
- живая аттенуированная вакцина с использованием культуры клеток, приготовленная на основе штамма SA 14-14-2 вируса ЯЭ.

Инактивированная вакцина, приготовленная с использованием клеток мозга мышей

Так сложилось, что инактивированная вакцина, приготовленная с использованием клеток мозга мышей, была наиболее широко представлена на международном рынке. В Республике Корея, Таиланде, в некоторых районах Малайзии, Шри-Ланки и Вьетнама вакцина, приготовленная с использованием клеток мозга мыши, была включена в программу плановой иммунизации. Имеются как жидкая, так и лиофилизированная формы вакцины. Рецептатура этой вакцины стандартизирована в отношении иммуногенности, а после значительной очистки уровень содержания основного протеина миелина снижен до минимальных величин (< 2 нг/мл). Были разработаны технические спецификации ВОЗ для производства вакцин³. Лيوфилизированная вакцина, приготовленная с использованием клеток мозга мышей, при температуре 4°C сохраняется в неизменном состоянии не менее одного года.

Хотя штамм Накаяма защищает от штаммов вируса ЯЭ из различных районов Азии, другие штаммы вируса ЯЭ, такие как штамм Пекин-1, вызвали более сильные и широкие реакции нейтрализующих антител в экспериментальных доклинических исследованиях. По этой причине, а также в связи с полученным более высоким значением антигенного уровня в мозге мышей после инокуляции Пекинского штамма, штамм Накаяма был заменен в ряде вакцин против ЯЭ, приготовленных с использованием клеток мозга мышей. Не было получено данных о значительных различиях между штаммами вакцин в отношении защитного воздействия на человека.

Инактивированная вакцина, приготовленная с использованием клеток мозга мышей, вводится подкожно в дозах 0,5 или 1 мл (некоторые вакцины - в дозах 0,25 мл или 0,50 мл), при этом наиболее низкая доза вводится детям в возрасте до трех лет. В ряде исследований, проведенных в Азии, было показано, что первичная иммунизация, основанная на 2 дозах с интервалом 1-2 недели, привела к возникновению защитных концентраций нейтрализующих антител у 94-100% детей в возрасте старше 1 года. Хотя опыт Таиланда показывает, что вакцинация детей в возрасте 6-12 месяцев также может быть высоко эффективной, все-таки в

³ Комитет экспертов ВОЗ по биологической стандартизации. Тридцать восьмой доклад. Женева, Всемирная организация здравоохранения, 1998 г. (Серия технических докладов ВОЗ, No.771). Можно также ознакомиться на веб-сайте: www.who.int/biologicals/publications/trs/en/index.html.

основном первичную иммунизацию следует проводить детям в возрасте 1-3 лет. Учитывая тот факт, что обычно у детей грудного возраста ЯЭ встречается нечасто, а также принимая во внимание возможность взаимодействия с пассивно приобретенными материнскими антителами в течение первых месяцев жизни, вакцинацию не рекомендуется проводить в возрасте ранее 6 месяцев. В ходе иммуногенных исследований, проведенных в США, сероконверсия происходила лишь примерно у 80% взрослых после вакцинации, эквивалентной двукратной схеме. Напротив, у солдат США в результате вакцинации на 0,7 и 30 дни сероконверсия наблюдалась в 100% случаев. В результате введения бустерной инъекции примерно через 1 год после первых 2 доз защитные уровни содержания антител наблюдались практически у всех детей и взрослых независимо от географического региона. В тех случаях, когда активизация иммунитета естественными инфекциями маловероятна, для его поддержания необходимы повторные введения бустерных доз, а, возможно, и от воздействия флавивирусов, возникают трудности при стандартизации схемы вакцинации против ЯЭ. Во многих странах Азии принята схема, состоящая из 2 первичных доз, предпочтительно с интервалом в 4 недели, через год, после чего вводится бустерная доза. В ряде стран рекомендуется использовать последующие бустерные дозы, обычно с 3-х летним интервалом до достижения 10-15-летнего возраста.

Австралийские исследования после вспышки ЯЭ в Торрес Стрейт продемонстрировали тот факт, что у большинства детей уровень содержания нейтрализующих антител снижается до концентраций, при которых не оказывается защитного действия в течение 6-12 месяцев после первичной вакцинации. По прошествии примерно 3-х лет после первичной серии прививок из 3-х доз или после последней бустерной дозы лишь у 37% взрослых и 24% детей наблюдались уровни содержания антител, достаточные для выполнения защитной функции. Что касается лиц старше 1 года, въезжающих в сельские районы эндемичных стран на срок более 2-х недель, в настоящее время в плановом порядке проводится вакцинация в следующем режиме: трехкратная первичная прививка - на день 0, 7 и 28; либо двукратная вакцинация предпочтительно с интервалом в 4 недели. В тех случаях, когда требуется сохранение защитного уровня, бустерные дозы следует вводить 1 год спустя и затем каждые 3 года.

Последние данные, полученные преимущественно из Тайваня (Китай) и Таиланда, не позволяют предположить снижения уровней сероконверсии или увеличения числа неблагоприятных случаев, если вакцина против ЯЭ, приготовленная с использованием клеток мозга мышей, вводится одновременно с вакцинами против кори, дифтерии-столбняка-коклюша (ДТП) и полиомиелита в рамках Расширенной программы иммунизации (РПИ). Однако, возможное воздействие совместного введения вакцины против ЯЭ, приготовленной с использованием клеток мозга мышей, с другими вакцинами в рамках программы иммунизации детей не являлось предметом систематического изучения.

В целом, вакцина против ЯЭ, приготовленная с использованием клеток мозга мышей, считается безопасной, хотя местные реакции в виде болезненности, покраснения и опухания наблюдаются примерно у 20% вакцинированных. Примерно такая же доля вакцин может вызывать легкие системные нарушения, включая такие симптомы, как головная боль, миалгия, желудочно-кишечные нарушения и лихорадка. Есть сообщения о временно возникающем одновременно с иммунизацией против ЯЭ с использованием вакцины, приготовленной на основе клеток мышей, острым рассеянном энцефаломиелите (ОРЭМ); он наблюдается с частотой 1 случая на 50 000-1 000 000 введенных доз, однако целенаправленных исследований не проводилось. В Японии на основании наблюдений за случаем ОРЭМ, когда заболевание в течение какого-то времени развивалось на фоне вакцинации против ЯЭ, были разработаны рекомендации по плановой вакцинации детей.

Согласно заключению Глобального консультативного комитета по безопасности вакцин⁴, не существует убедительных данных, свидетельствующих о повышенном риске возникновения ОРЭМ, временно связанного с вакцинацией против ЯЭ, и что нет достаточных оснований для изменения настоящих рекомендаций по иммунизации с использованием вакцин против ЯЭ.

Время от времени появлялись сообщения о случаях гиперчувствительных реакций, в ряде случаев это были серьезная генерализованная аллергическая сыпь, лицевой ангио-отек или респираторный дистресс, преимущественно у вакцинированных из эндемичных областей. Проспективные и ретроспективные исследования сообщают обычно о следующих уровнях распространенности таких реакций: 18-64 случая на 10 000 вакцинированных. Осложняющим фактором является возможность возникновения таких реакций на поздних сроках - 12-72 часа после иммунизации. В ряде случаев в Японии возникали подозрения о возможной сенсibilизации к воздействию желатина - стабилизатору, используемому в приготовлении вакцины, но окончательно причина не установлена.

Единственным противопоказанием к использованию этой вакцины является реакция гиперчувствительности к предыдущей дозе вакцины в анамнезе. Однако беременным женщинам следует делать прививки только в случае высокого риска воздействия инфекции. Вакцина против ЯЭ, приготовленная с использованием клеток мозга мышей, вводилась лицам с различными видами иммунодефицита, включая ВИЧ-инфекцию.

Инактивированная вакцина, приготовленная на основе культуры клетки

Эта вакцина, которая производится и имеется в наличии лишь в Китае, основанная на Пекинском штамме Р-3 вируса ЯЭ, обеспечивает широкий иммунитет против вируса ЯЭ, и высокий результат урожая вируса при репродуцировании в первичных клетках печени хомяков. В Китае лицензирован более поздний вариант вакцины, полученной на клетках Vero. В результате первичной иммунизации детей грудного возраста инактивированной формалином вакциной достигается 85%-ый уровень защиты, но иммунитет ослабевает относительно быстро. Вакцина преимущественно использовалась в ходе проведения ежегодных кампаний иммунизации в Китае до начала сезона передачи инфекции. Сообщается о транзиторных местных реакциях в 4% случаев, о легких системных реакциях - менее чем в 1% случаев, и о гиперчувствительности - в 1 случае из 15 000 вакцинированных. Не зарегистрировано ни одного сообщения о возникновении острого случая энцефалита в связи с проведенной вакцинацией. Вакцина не является дорогостоящей, и ранее 75 миллионов доз ежегодно распределялись в Китае для внутреннего пользования. Эта инактивированная вакцина, основанная на культуре клеток, постепенно заменяется на живую аттенуированную вакцину, приготовленную с использованием культуры клеток.

Живая аттенуированная вакцина, приготовленная с использованием культуры клеток

Эта вакцина приготовлена с использованием генетически устойчивого нейроаттенуированного штамма SA 14-14-2 вируса ЯЭ, который вызывает широкий иммунитет против гетерогенных вирусов ЯЭ. Возвращение к нейровирулентности считается крайне маловероятным. ВОЗ разработала технические требования к производству вакцины⁵.. Поскольку приготовление вакцины происходит с использованием первичных клеток, процесс производства включает тщательное проведение скрининга на наличие эндогенных и

⁴ См. No.28, 2005 г., стр. 242-247.

⁵ *Комитет экспертов ВОЗ по биологической стандартизации. Пятьдесят первый доклад.* Женева, Всемирная организация здравоохранения, 2002 г. (Серия технических докладов ВОЗ, No.910). Можно также ознакомиться на веб-сайте: www.who.int/biologicals/publications/trs/51/en/index.html.

адвентициальных вирусов. Живая аттенюированная вакцина была лицензирована в Китае в 1989 году. С тех пор произведено более 3000 миллионов доз и вакцинировано более 200 миллионов детей. В настоящее время ежегодно производится более 50 миллионов доз этой вакцины. Широкое использование этой и других вакцин внесло значительный вклад в снижение бремени заболеваемости ЯЭ в Китае - с 2,5/100 000 в 1990 г. до <0,5/100 000 в 2004 году. Живая аттенюированная вакцина, приготовленная с использованием культуры клеток, также была разрешена к использованию в Индии, Непале, республике Корея и Шри-Ланке.

Все исследования "случай-контроль" и многочисленные широкомасштабные полевые исследования, проведенные в Китае, продемонстрировали эффективность на уровне не менее 95% после двукратного вакцинирования с интервалом в 1 год. Обсервационные исследования, проведенные в Китае, Непале и Таиланде на детях, позволяют предположить, что даже с использованием 1 доза этой вакцины можно добиться значительной долгосрочной защиты (в Китае - 11 лет). Для разработки обоснованных рекомендаций по оптимальному режиму иммунизации требуется проведение тщательно спланированных исследований.

В ходе проспективного рандомизированного исследования в течение 30 дней проводился активный мониторинг 13 000 детей, при этом не было обнаружено ни одного случая энцефалита или менингита, и не наблюдалось различий в госпитализации или затянувшейся лихорадке между теми, кто получил вакцину SA 14-14-2, и группой контроля. В исследовании, проведенном в Республике Корея, температура выше 38°C и кашель наблюдались примерно у 10 % детей, тогда как покраснение и опухание в месте инъекции - менее чем в 1% случаев. После введения данной вакцины не наблюдалось ни реакций гиперчувствительности, ни острого энцефалита. Однако для иммунизации беременных женщин или лиц с иммунодефицитом живую аттенюированную вакцину следует заменить на одну из инактивированных вакцин против ЯЭ до получения новых данных.

Вакцины против ЯЭ, находящиеся на последних этапах разработки

Перспективным генетическим подходом является создание химерической живой аттенюированной вакцины, содержащей экзоны нейтрализующих антигенов SA 14-14-2 штамма вируса ЯЭ, включенного в геном штамма вируса против желтой лихорадки 17 D. Созданный в результате рекомбинантный вирус культивируется на клетках Vero. По состоянию на данное время прототип этой вакцины продемонстрировал приемлемую безопасность, а уровень сероконверсии - 97% после введения однократной дозы. Клетки Vero также используются в Японии для разработки инактивированной вакцины против ЯЭ, основанной на Пекинском штамме P-1. Кроме того, штамм вируса SA 14-14-2 был адаптирован к клеткам Vero, и получившаяся в результате экспериментальная инактивированная вакцина-кандидат продемонстрировала в клинических испытаниях многообещающие результаты.

Общая позиция ВОЗ по вакцинам

Вакцины для широкомасштабных мероприятий в области общественного здравоохранения должны отвечать настоящим требованиям ВОЗ в отношении качества⁶; Вакцины должны быть безопасными и оказывать значительное воздействие против имеющейся болезни во всех целевых группах населения; если эти вакцины предназначены детям грудного и раннего возраста, то они должны легко адаптироваться к схемам и временным рамкам проведения

⁶ Документ ВОЗ/V&B/GEN/96/02, можно получить в Центре документации ЦББ, Всемирная организация здравоохранения, 1211 Женева 27, Швейцария, или веб-сайте: www.who.int/vaccines-documents/docsPDF/www9637.pdf.

национальных программ иммунизации детей; не иметь значительного влияния на иммунный ответ на другие вакцины, вводимые одновременно; должны отвечать общим техническим ограничениям, например в отношении хранения в холодном месте и длительности хранения; и должны иметь надлежащие цены для различных условий рынка.

Позиция ВОЗ по вакцинам против ЯЭ

Имеется насущная необходимость в более серьезном отношении к проблеме ЯЭ на региональном и национальном уровнях, а также в международной поддержке в борьбе против этих заболеваний. С расширением наличия эффективных, безопасных и доступных по цене вакцин иммунизацию против ЯЭ следует интегрировать в программы ЭПИ во всех областях, где ЯЭ является серьезной проблемой общественного здравоохранения. Наиболее эффективной стратегией иммунизации в условиях, эндемичных по ЯЭ, является единовременная кампания, включающая проведение недель здоровья ребенка или кампаний множественных антигенов среди целевых групп населения, определяемых на местном уровне, с последующей интеграцией вакцинации против ЯЭ в плановую программу иммунизации. Такой подход имеет значительно большее воздействие на общественное здоровье, чем каждая стратегия в отдельности.

Три типа вакцин против ЯЭ, которые в настоящее время находят широкое применение, считаются эффективными и приемлемо безопасными для использования среди детей. Однако, после иммунизации вакциной, приготовленной с использованием клеток мозга мышей, сообщалось о редких случаях возникновения ОРЭМтс потенциально смертельным исходом и о реакциях гиперчувствительности у детей в эндемичных регионах и у приезжающих из неэндемичных областей. Рекомендуется уделять особое внимание таким особо неблагоприятным случаям, например, при оценке реального риска заражения каждого отдельного путешественника Японским энцефалитом. Однако, в связи с редким явлением таких случаев, а также в связи с большей пользой плановой иммунизации по отношению к риску не следует тормозить введения иммунизации против ЯЭ в программы общественного здравоохранения.

Широко имеющаяся в наличии в настоящее время живая аттенюированная вакцина с использованием культуры клеток, приготовленная на основе штамма SA 14-14-2 вируса ЯЭ, и, возможно, новые, приготовленные на основе культуры клеток инактивированные вакцины могут предложить подходящую замену вакцине, приготовленной с использованием клеток мозга мышей. Живая аттенюированная вакцина вызывает защиту на несколько лет после однократной или двукратной вакцинации, тогда как для достижения длительной защиты с помощью вакцины, приготовленной с использованием клеток мозга мышей, требуются 2-3 начальные дозы с последующим введением бустерных доз с интервалами примерно в 3 года. В связи с более высокой стоимостью дозы вакцины, приготовленной с использованием клеток мозга мышей, по сравнению с живой аттенюированной вакциной, необходимость в повторных прививках делает первую вакцину практически не доступной во многих эндемичных странах.

Оптимальные национальные стратегии вакцинации базируются на достоверной информации относительно длительности защиты и, кроме того, от того, требуется ли для долгосрочной защиты повторное воздействие естественной инфекции. Требуется также дальнейшая информация по возможному воздействию перекрестно действующих антител флавивирусов (например, антитела вируса денге) на результат первичной иммунизации против ЯЭ. Все используемые в настоящее время вакцины, как представляется, равноценно защищают от инфицирования различными генотипами вируса ЯЭ. По причинам эпидемиологического, программного и экономического характера схемы иммунизации против ЯЭ весьма различаются по странам. В целом, при использовании вакцины, приготовленной с

использованием клеток мозга мышей, адекватная защита детей достигается при иммунизации в возрасте 1 года двукратными первичными дозами с интервалом в 4 недели с последующим введением бустерных доз по прошествии года, и затем с трехлетними интервалами до достижения ими возраста 10-15 лет. Использование живой аттенюированной вакцины, основанной на культуре клеток, позволяет обеспечить столь же хорошую защиту при однократном ее введении с последующей бустерной дозой с интервалом примерно в 1 год. Требуется дополнительная информация о возможном взаимодействии между вакцинами против ЯЭ и другими вакцинами при их одновременном введении, а также о длительности возникающей защиты.

Основной производитель вакцины против ЯЭ с использованием клеток мозга мышей в Японии недавно прекратил ее производство, а качество этой вакцины, производимой другими кампаниями, оставляет желать лучшего. Хотя в идеале вакцину, приготовленную с использованием клеток мозга мышей, следует постепенно заменить на вакцины против ЯЭ нового поколения, недостаточное обеспечение вакцинами против ЯЭ в целом, возможно, еще в течение нескольких лет потребует продолжения производства также и вакцины с использованием клеток мозга мышей. Редко встречающиеся, но потенциально опасные неблагоприятные побочные эффекты действия этой вакцины заставляют в случае продолжения ее производства очень серьезно относиться к соблюдению текущих международных требований в отношении качества. Следует проводить оценку безопасности и иммуногенности вакцины со стороны независимых национальных органов контроля до того, как она может быть одобрена к использованию, будь то вакцина местного производства или вакцина, импортированная из другой страны.

Один из производителей живой аттенюированной вакцины в настоящее время расширяет свои производственные мощности. Кроме того, в настоящее время вводятся в программы иммунизации или находятся на последних этапах разработки новые вакцины, приготовленные с использованием методов культуры клеток или современных рекомбинантных технологий.

Необходимо проводить эпиднадзор в отношении вакцинации против ЯЭ для характеристики эпидемиологических свойств, измерения бремени болезней, выявления областей высокого риска и новых областей проявления активности болезни, а также для регистрации воздействия мер контроля. Осознавая необходимость гармонизации усилий по эпиднадзору в различных странах, ВОЗ разработала соответствующие стандарты, включающие также конкретные рекомендации по эпиднадзору за ЯЭ.