

Коревые вакцины: документ по позиции ВОЗ

В соответствии с возложенными на организацию 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, которые в первую очередь касаются использования вакцин в рамках крупномасштабных программ иммунизации, обобщают основную информацию о соответствующих болезнях и вакцинах, и в заключении излагают текущую позицию ВОЗ относительно их использования в глобальном контексте. Эти документы были рассмотрены рядом экспертов внутри и вне ВОЗ, а с 2006 г. их окончательное рассмотрение и одобрение осуществляются Стратегической консультативной группой экспертов ВОЗ (СКГЭ) по иммунизации. Эти документы предназначены, главным образом, для использования национальными работниками общественного здравоохранения и руководителями программ иммунизации. Однако они могут также представлять интерес для международных финансирующих агентств, производителей вакцин, медицинской общественности, научных изданий и населения.

Этот пересмотренный документ по позиции ВОЗ относительно коревых вакцин заменяет соответствующий документ, опубликованный в Еженедельном эпидемиологическом бюллетене в марте 2004 г. В сносках даются ссылки на ограниченное число основных документов, их резюме, а более полный список библиографии можно найти на сайте <http://www.who.int/immunization/documents/positionpapers/en/index.html>.

Этот документ по позиции ВОЗ указывает также на связь с тремя классификационными таблицами по оценке качества научных данных, касающихся нескольких ключевых выводов.

Общие сведения

Эпидемиология кори

Корь высоко контагиозная инфекция, и до внедрения в практику вакцинации более 90% лиц к 10-летнему возрасту переболели корью, причем в большинстве случаев с клиническими проявлениями. Корь наблюдается только среди людей, вирус передается воздушно-капельным путем и при прямом контакте. Инкубационный период - 10-14 дней (с колебаниями от 8 до 15 дней) с момента воздействия вируса до начала появления сыпи, а заболевшие становятся заразными приблизительно за 4 дня до появления сыпи и в течение 4-х дней после высыпания. В тропиках большинство случаев кори наблюдается в течение сухого сезона, тогда как в зонах умеренного климата пик заболеваемости наблюдается в конце зимы и в начале весны. В 2001 г., по оценкам, в результате кори всего было потеряно более 23 миллионов лет жизни, скорректированных на потерю трудоспособности (DALY)¹.

Корь может быть легко предотвращена путем вакцинации. В 2007 г. охват одной дозой вакцины против кори достиг в мире 82% за период 2000-2007 гг., а число смертных случаев, по оценкам, снизилось с 750 000 до 197 000². Однако корь остается важной причиной смертных случаев и инвалидности в странах с ограниченной инфраструктурой организации здравоохранения. В странах, где благодаря вакцинации было достигнуто существенное снижение заболеваемости, невозможность поддерживать высокий уровень охвата прививками среди детей во всех районах привела к возрождению болезни.

Возбудитель и заболевание

Вирус кори, относящийся к роду Morbillivirus семейства Paramyxoviridae, имеет оболочку, РНК вируса имеет одну цепочку, антигенная структура вируса остается в мире монотипичной на протяжении десятилетий. Геном кодирует 8 белков, включая гемагглютинин (Н) и гибридный белок (F). Пожизненный иммунитет, развивающийся после заболевания, ассоциируется с нейтрализующими антителами против Н белка³. Определение последовательности генома выявило наличие 23 разных генотипов, которые могут использоваться для того, чтобы проследить передачу⁴.

К концу инкубационного периода у пациентов развиваются продромальные симптомы в виде высокой температуры, кашля, острого ринита и конъюнктивита. Типичная макулопапулезная сыпь появляется через 3-4 дня, часто сопровождаясь лихорадкой до 39-40°C. С началом появления сыпи на слизистой полости рта наблюдаются голубовато-белые пятна Коплика, которые являются патогномоничными для кори. Состояние больных обычно улучшается к 3-ему дню после появления сыпи, и полное выздоровление наступает через 7-10 дней после начала заболевания.

Тяжесть течения кори широко варьирует в зависимости от числа заболевших и факторов окружающей среды. Риск развития тяжелой формы кори или смертельного исхода возрастает среди тех, кому менее 5 лет, кто живет в условиях перенаселенности, кто страдает от недостатка питания (особенно сопровождающегося дефицитом витамина А), у кого имеются иммунологические нарушения, такие как ВИЧ-инфекция. В развивающихся странах показатель летальности среди детей младшего возраста может достигать 5-10%⁵. В индустриально развитых странах смертельные исходы при кори наблюдаются редко, хотя тяжелые формы заболевания и даже смертельные исходы могут наблюдаться среди ранее здоровых лиц. Относительно обычными осложнениями кори являются средний отит, ларинготрахеобронхит и пневмония. Средний отит встречается у детей в 5-15% случаев кори, а пневмония в 5-10%. В развивающихся странах, особенно у младенцев, может развиться стойкая диарейная энтеропатия с потерей белка. Энцефалит наблюдается приблизительно у 1 на 1000 больных корью, а подострый склерозирующий панэнцефалит, медленно прогрессирующая инфекция центральной нервной системы, наблюдается приблизительно у 1 на 10 000-100 000 случаев кори⁶.

Корь и витамин А

Дефицит витамина А замедляет выздоровление и в большой степени способствует развитию осложнений при заболевании корью. Кроме того, корь может способствовать развитию острого дефицита витамина А и ксерофтальмии. В результате корь остается причиной большого количества предотвратимой слепоты среди детей, особенно в Африке.

Хорошо известна польза от применения 2-х доз витамина А при лечении кори⁷. Согласно текущей политике ВОЗ⁸ рекомендуется назначение витамина А при всех острых случаях инфекции. Большая доза витамина А назначается немедленно при постановке диагноза и повторно вводится на следующий день. Рекомендуемой дневной дозой для младенцев в возрасте до 6 месяцев является 50 000 международных единиц, 100 000 международных единиц для детей в возрасте 6-11 месяцев и 200 000 международных единиц для детей в возрасте 12 месяцев и старше. Если ребенок имеет клинические признаки дефицита витамина А (такие, как бляшки Бито), необходимо назначение 3-ей дозы витамина через 4-6 недель. Даже в тех странах, где корь обычно не является тяжелым заболеванием, витамин А должен назначаться во всех случаях тяжелого течения инфекции.

Защитный иммунитет после заболевания корью⁹

Тогда как наличие циркулирующих нейтрализующих антител против антигена Н достаточно для предотвращения инфицирования вирусом кори, клеточный иммунитет необходим для освобождения от вируса, коль инфекция случилась. Продолжительная, возможно пожизненная, иммунологическая память, касающаяся вируса кори, после перенесенной инфекции включает как продолжающееся продуцирование вирус-специфических противокоревых антител, так и циркуляцию вирус-специфических CD₄⁺ и CD₈⁺ Т-лимфоцитов. Хотя уровни вирус-специфических противокоревых антител могут со временем снижаться, способность быстрого повышения вторичного гуморального и клеточного иммунного ответа чрезвычайно важна для предоставления защиты от инфекции. В зависимости от титра пассивно приобретенных материнских антител младенцы обычно защищены от кори в течение 6-9 месяцев их жизни. При большом объеме инфицирующей дозы иногда защита, предоставляемая материнскими антителами, преодолевается, корь также наблюдается среди новорожденных, матери которых не болели корью и не были привиты против этой инфекции.

Коревые вакцины

Существует некоторое количество живых аттенуированных вакцин против кори либо в виде моновалентной вакцины, либо в виде вакцины, содержащей коревой компонент (ВСК), в комбинации с вакцинами против краснухи, эндемического паротита и ветряной оспы или других комбинациях этих вакцин. При использовании комбинированных вакцин – корь-краснуха (КК), корь-паротит-краснуха (КПК) или корь-паротит-краснуха-ветряная оспа (КПКВ) – защитный иммунный ответ на каждый отдельный антиген, так же как и побочные ассоциированные с вакцинами реакции, остаются, в основном, неизменными (см.ниже).

Вакцинные штаммы и их особенности

Большинство живых аттенуированных коревых вакцин получили свое начало от штамма Эдмонстон, выделенного Эндерсом (Enders) и Пииблесом (Peebles) в 1954 г. Хорошо известны вакцинные штаммы, полученные из штамма Эдмонстон, включая штаммы Шварц (Schwarz), Эдмонстон-Загреб (Edmonston-Zagreb), АИК-С и Моратен (Moraten), которые используются с 60-х годов прошлого века. Анализ нуклеотидной последовательности отобранных генов показал минимальные (< 0,6%) различия среди этих штаммов¹⁰. Штаммы, не производные от штамма Эдмонстон, такие как САМ-70, ТД-97, Ленинград-16 и Шанхай-191, склонны демонстрировать большие отклонения в последовательности. Поскольку нет клинических значительных различий среди этих аттенуированных вакцин в отношении эффективности и побочных реакций, в этой публикации они в целом упоминаются, как «коревая вакцина», независимо от того, используется ли один антиген или в комбинациях ВСК. Коревая вакцина одинаково хорошо защищает от всех генотипов диких вирусов кори.

Существующие на мировом рынке коревые вакцины безопасны, эффективны и могут использоваться на основе взаимозаменяемости в программах иммунизации. Никогда не была зафиксирована передача вакцинного штамма вируса кори среди людей.

Перед использованием лиофилизированная вакцина разводится стерильным растворителем. Каждая доза в 0,5 мл содержит ≥ 1000 вирусных инфекционных единиц вакцинного штамма; это также относится и к комбинации ВСК. Коревая вакцина может также содержать сорбитол и гидролизированный желатин в качестве стабилизатора, а также небольшое количество неомицина, но она не содержит тиомерсал. В общем, рекомендуется, чтобы лиофилизированная вакцина хранилась в охлажденных условиях, но может также содержаться при температуре между -70°C и -20°C в течение длительного времени, сохраняя специфическую активность. Растворитель не должен замораживаться, но должен быть охлажденным перед разведением вакцины. Разведенная коревая вакцина теряет свою специфическую активность приблизительно на 50% через час ее содержания при температуре 20°C; она теряет почти полностью активность через 1 час ее содержания при температуре 37°C. Вакцина также чувствительна к солнечному свету, в связи с чем вакцина выпускается в окрашенных стеклянных флаконах. После разведения вакцина должна содержаться в темном месте при температуре 2-8°C и использоваться в течение 6 часов. Коревая вакцина обычно вводится подкожно, но она также эффективна и при введении внутримышечно.

Иммунный ответ на ВСК

Коревая вакцина индуцирует как гуморальный, так и клеточный иммунный ответ, сравнимый с таковым при естественном заболевании, титры антител обычно более низкие. Также более низкая концентрация материнских антител обнаруживается у младенцев, родившихся у вакцинированных матерей, по сравнению с показателем для естественного заболевания, перенесенного матерями. После иммунизации в крови появляются антитела класса транзиторного корь-специфического иммуноглобулина IgM и антитела класса IgA – в выделениях слизистой; антитела класса IgG сохраняются в крови годы. Вакцинация также индуцирует вирус-специфические CD₄⁺ и CD₈⁺ Т-лимфоциты.

Антитела к белкам Н и F участвуют в процессе нейтрализации вируса и лучше всего соответствуют защите против кори. Наличие нейтрализующих антител, обычно демонстрируемое реакцией нейтрализации по подавлению бляшкообразования вируса кори, считается наиболее надежным коррелятом защиты (защитный уровень > 120 милли-международных единиц/мл). Во многих лабораториях, однако, оценка иммунитета базируется на результатах иммуноферментного твердофазного анализа.

Как и в случае с диким штаммом вируса кори, вакцинный вирус вызывает как стимулирующее, так и подавляющее влияние на клеточный иммунный ответ. Однако подавляющий эффект после вакцинации продолжается лишь несколько недель и считается безвредным¹¹.

Младенцы, вакцинированные в возрасте 6 месяцев или раньше, часто не индуцируют сероконверсию в силу «незрелости» иммунной системы, а также наличия нейтрализующих материнских антител¹². На основании результатов большого числа исследований, проведенных в мире медианное соотношение вакцинированных в возрасте 8-9 месяцев, у которых наблюдалась сероконверсия после получения одной дозы коревой вакцины, составляло 89,6% (интерквартильный диапазон 82-95%); а медианное соотношение детей, вакцинированных в возрасте 11-12 месяцев и продемонстрировавших сероконверсию, составило 99% (интерквартильный диапазон 93-100%). Развитие ответа в виде антител высокого авидитета является важным для развития защитного иммунитета к вирусу кори. Авидитет антител к вирусу кори в целом ниже у детей, вакцинированных в возрасте 6 месяцев или 9 месяцев по сравнению с авидитетом, полученным детьми при их вакцинации в возрасте 12 месяцев.

Исследования, проведенные относительно ревакцинации детей, у которых не наблюдался иммунный ответ на и x первую дозу коревой вакцины, показали, что почти у всех детей развился иммунитет после второй дозы (медианное соотношение 97%, интерквартильный диапазон 87-100%)⁹. У лиц, уже имеющих антитела, ревакцинация может и не привести к существенной вирусной репликации, стимулирующей концентрацию антител. Хотя концентрация антител, индуцированная вакциной, со временем снижается и может быть неопределяемой, сохраняется иммунологическая память, и большинство вакцинированных лиц вслед за воздействием на них вируса кори вырабатывают защитный иммунный ответ.

Эффективность вакцины и продолжительность защиты

Влияние массовой иммунизации на заболеваемость кори в мире хорошо задокументировано¹³, и значительное число полевых исследований свидетельствует об эффективности ВСК. Доказанная польза от вакцины делает не этическим непроведение вакцинации в контрольных группах, поэтому рандомизированные контрольные испытания в этой области редки¹⁴.

Рядом исследователей продемонстрированы сохранение нейтрализующих коревых антител (26-33 года) в течение долгого времени и долгосрочная защита от кори после вакцинации. Однако точно не известно, достаточна ли одна доза коревой вакцины без естественного бустерного эффекта в результате заражения корью после вакцинации для развития пожизненного иммунитета. Исследования, проведенные с использованием измерения авидитета IgG для выделения неудач первичной вакцинации от неудач вторичной вакцинации дают право предположить, что неудачи вторичной вакцинации могут случаться, по крайней мере, изредка^{15, 16}. С другой стороны, изучение большого числа вспышек кори в учебных заведениях, а также результаты исследований в странах или на изолированных островах, где наблюдались возобновившиеся вспышки, не позволили выявить снижение иммунитета, как важный фактор риска¹⁷.

Стратегии введения вакцины

Политика в отношении вакцинации против кори и стратегии введения вакцины значительно варьируют среди стран. В годы, когда Расширенная программа иммунизации начиналась, рекомендовалось введение лишь одной дозы ВСК. Однако, поскольку такая вакцинация не достигала успеха у младенцев, вакцинированных в возрасте 9 месяцев до 10-15%, эта стратегия доказала несостоятельность в предотвращении вспышек кори.

На 2008 год стратегия введения 2-х доз коревой вакцины используется в 192 из 199 государств – членов ВОЗ: всего 132 страны используют 2-дозовый календарь в рамках плановой иммунизации; 45 из них также регулярно проводят национальные кампании, часто в соответствии с дополнительными мероприятиями по иммунизации (ДМИ)¹⁸; 39 однократно осуществляли кампанию наиверстающей иммунизации, и 44 проводят прививки 2-мя дозами только в рамках плановой иммунизации. В целом 60 стран проводят плановое введение одной дозы плюс регулярные ДМИ.

Время введения и стратегии первой дозы ВСК (ВСК1) и второй дозы (ВСК2) варьируют среди стран и регионов, но в целом страны, осуществляющие программы иммунизации в течение длительного времени, предлагают 2 дозы в более позднем возрасте и опираются на плановые мероприятия по проведению прививок. Страны с более слабой инфраструктурой используют ДМИ для введения ВСК2, так как эти мероприятия специально нацелены на то, чтобы охватить детей, которым недоступны услуги служб здравоохранения. Многообразие календарей прививок против кори возникает из-за различий между странами в плане размаха эндемичной передачи кори, целей по борьбе с корью (такими, как снижение смертности наряду с элиминацией кори), инфраструктуры служб здравоохранения, а также способности программ охватить детей разного возраста.

Предыдущие данные предполагали, что ДМИ, предпринимаемые для прерывания передачи инфекции, могут не иметь существенного воздействия на течение вспышек¹⁹. Однако недавние исследования²⁰ продемонстрировали, что в некоторых территориях иммунизация, предпринятая в ответ на вспышки, ассоциировалась со снижением заболеваемости и распространением, особенно если иммунизация была начата рано, охватила прививками широкую возрастную амплитуду и достигла высокого охвата прививками. Имеется пересмотренное руководство ВОЗ по мероприятиям в ответ на вспышки⁸.

Одинаковая защита от кори достигается, когда коревая вакцина используется самостоятельно или в составе комбинированного препарата, такого как вакцина против кори-краснухи или КПК. Иммуногенность и реактогенность отдельных компонентов одинаковая, когда ВСК используется как комбинированный продукт или вводится одновременно с другими вакцинами, но в разные места, такими как дифтерийный анатоксин, столбнячный анатоксин, коклюшная вакцина, вакцина против гемофильной *b* палочки, полиовирусная вакцина (оральная полиовирусная вакцина) или инактивированная полиовакцина, вакцины против ветряной оспы и гепатита В или семивалентная пневмококковая вакцина^{21, 22}. Аналогично, имеющиеся данные дают право полагать, что вакцины против кори и желтой лихорадки и японского энцефалита могут быть введены в одно и то же время, но в разные места²³. Однако, так как наблюдалось умеренное снижение иммунного ответа на коревую вакцину, дальнейшие исследования относительно возможного влияния одновременного введения вакцины против японского энцефалита на эффективность коревой вакцины поддерживаются²⁴. Как правило, живые вакцины должны вводиться либо одновременно, либо с интервалом в 4 недели. Исключением является ОПВ, которая может быть введена в любое время до или после вакцинации против кори без интерференции ответной реакции любой из вакцин.

Вакцинация против кори и ВИЧ-инфекция

Систематическое рассмотрение данных и их мета-анализ относительно иммуногенности коревой вакцины среди ВИЧ-инфицированных детей был недавно проведен Глобальным консультативным комитетом ВОЗ по безопасности вакцин (ГККБВ)²⁵. Анализ не продемонстрировал повышенный риск проявления серьезных побочных реакций среди ВИЧ-инфицированных детей при сравнении с неинфицированными детьми. Серологическая оценка титров коревых антител после вакцинации показала, что вакцинация против кори в возрасте 6 месяцев вызывает одинаковые уровни защиты у ВИЧ-инфицированных детей и детей, которые не подвергались воздействию ВИЧ (комбинированный относительный риск 1,05; при доверительном интервале (ДИ) в 95%, 0,83-1,34; гетерогенности I^2 в 65,7%, $P=0,054$)²⁶. К 9-месячному возрасту меньше ВИЧ-инфицированных детей (с или без клинических признаков СПИДа) ответило на коревую вакцину, чем детей, которые не подвергались воздействию ВИЧ (комбинированный относительный риск, 0,79; ДИ 95%, 0,61-1,02; гетерогенность I^2 , 81,5%, $P=0,005$). Данные двух исследований наводят на мысль, что антитела у ВИЧ-инфицированных детей убывают быстрее, чем у неинфицированных детей. Имеются ограниченные данные относительно воздействия высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) на вакцинацию против кори и ограниченные возможности для сравнения вакцинированных и невакцинированных ВИЧ-инфицированных детей. Данные по клинической эффективности были также скудные. На основании этого анализа ГККБВ не выявил доказательств для изменений рекомендации ВОЗ по иммунизации ВИЧ-инфицированных детей без симптомов заболевания^{27, 28}.

Побочные реакции

Побочные реакции после вакцинации против кори в целом легкие и носят временный характер^{29, 30}. Незначительная боль и ригидность в месте инъекции могут отмечаться в течение 24 часов; иногда это сопровождается невысокой температурой и местной аденопатией. Приблизительно через 7-12 дней после вакцинации до 5% лиц в течение 1-2 дней страдает от лихорадки до 39,4°C. Иногда лихорадка вызывает фебрильные припадки (приблизительно у одного на 3000 лиц). Временные высыпания наблюдаются приблизительно в 2%, тромбоцитопеническая пурпура – у одного на 30 000 вакцинированных лиц^{31, 32}. Побочные проявления, за исключением анафилактических реакций, наблюдаются реже после введения ВСК2.

Аллергические реакции на компоненты вакцины, включая неомидин и стабилизаторы, желатин или сорбитол, могут наблюдаться после вакцинации. Анафилактические реакции наблюдаются редко, в 1 случае на 100 000 доз введенной вакцины³³.

Как и в случае использования моновалентной коревой вакцины, побочные проявления после введения КПК или КПКВ легкие и носят временный характер, хотя частота проявления фебрильных припадков, наблюдающихся через 7-10 дней после первой дозы, у детей, вакцинированных КПКВ, в 2 раза выше (9 на 10 000), чем у детей, которые получили КПК и вакцину против ветряной оспы раздельно во время одного и того же посещения медицинского учреждения³⁴. В редких случаях симптомы, характерные для краснухи, паротита или ветряной оспы, могут наблюдаться после введения ВСК, которые включают вакцинные штаммы этих вирусов.

Обширные исследования в различных странах продемонстрировали, что нет повышенного риска развития постоянных неврологических последствий и нет данных, подтверждающих повышенный риск развития синдрома Гийена-Барре после применения ВСК. Также нет научных доказательств, подтверждающих сообщения о том, что вакцинация против кори может быть фактором риска для воспалительного заболевания кишечника или аутизма. Размеры изучаемых популяций позволили статистически выявлять даже редкие ассоциации³⁵.

Показания, предостережения и противопоказания

В случае отсутствия противопоказаний коревая вакцина должна быть введена всем младенцам и детям раннего возраста в рамках национальных программ иммунизации. Вакцина может быть предложена подросткам и взрослым, вероятно восприимчивым, и лицам, имеющим риск воздействия вируса кори, например тем, кто путешествует в районы, где корь эндемична. Важность вакцинации медицинских работников подчеркивается фактом возникновения большого числа вспышек кори, возникающих в медицинских учреждениях и поражающих как медицинских работников, так и пациентов.

Введение иммуноглобулинов или других препаратов крови, содержащих антитела, может нейтрализовать действие вакцины на 3-11 месяцев в зависимости от дозы коревых антител. Необходимо избегать приема таких препаратов крови по возможности в течение 2 недель после вакцинации. Легкие сопутствующие инфекции не рассматриваются в качестве противопоказаний к вакцинации, но последнюю следует избегать при наличии у реципиента высокой температуры или других признаков серьезного заболевания. Теоретически коревая вакцина – моновалентная или в комбинации с другими вакцинами – не должна использоваться среди беременных. Ранние стадии ВИЧ-инфекции не являются противопоказанием для иммунизации против кори.

Лица, в анамнезе которых анафилактическая реакция на неомидин, желатин или другие компоненты вакцины, не должны быть вакцинированы. Более того, коревая вакцина противопоказана лицам с серьезным нарушением иммунной системы в связи с врожденным заболеванием; тяжело протекающей ВИЧ-инфекцией; прогрессирующей лейкемией или лимфомой; тяжелым онкологическим заболеванием; лечением большими дозами стероидных гормонов, алкилированными или метаболитическими препаратами; или лицам, получающим лучевую подавляющую иммунитет терапию.

Экономическая эффективность вакцинации против кори

Наличие недорогой и эффективной вакцины делает иммунизацию против кори одним из наиболее экономически эффективных мероприятий здравоохранения среди широкого круга развивающихся стран. В Латинской Америке высокий уровень охвата (95%) плановыми прививками и достигнутый в процессе реализации кампаний, по оценкам, позволил добиться значительной экономии расходов по сравнению с умеренным уровнем (85%) охвата только плановыми прививками³⁶. Как плановая вакцинация 2 дозами вакцины, так и введение 2 доз вакцины в рамках намеряющейся кампании по иммунизации, показали, по оценкам, выигрышное соотношение «затраты – выгоды» (> 1) в Канаде и Соединенных Штатах^{37, 38}. Там, где охват плановыми прививками низкий, вакцинация против кори в рамках ДМИ или путем проведения мероприятий на выезде, была продемонстрирована стоимость меньше 100 ам.долларов на каждый дополнительный предотвращенный случай при сравнении с введением однократно одной дозы в плановом порядке^{39, 40, 41}. Отдельные исследования в Африке и Юго-Восточной Азии показали, что добавление коревой вакцины к набору мероприятий по охране здоровья детей было высоко эффективным в экономическом отношении^{42, 43, 44}. В целом программы, использующие 2 дозы коревой вакцины, были высокоэффективны в экономическом плане, независимо от того, какой метод применялся для введения ее доз.

Позиция ВОЗ в отношении коревых вакцин

Иммунизация против кори рекомендуется всем восприимчивым детям и взрослым, у которых нет противопоказаний. Атенуированные живые коревые вакцины, доступные на международном рынке, безопасны³⁵ и эффективны⁴, обеспечивают продолжительную защиту¹⁷, недорогие и могут использоваться на взаимозаменяемой основе в программах иммунизации.

Охват всех детей 2 дозами коревой вакцины должен быть стандартом для всех национальных программ иммунизации. Своевременное введение первой дозы вакцины (как можно раньше после потери материнских антител) остается наивысшим приоритетом для программ. Введение второй дозы может случиться или в намеченном календарем прививок возрасте в рамках плановой иммунизации или время от времени в рамках массовых кампаний (ДМИ), нацеленных на определенные возрастные группы, в зависимости от стратегии достижения более высокого уровня охвата. Для того чтобы обеспечить охват каждого ребенка 2 дозами коревой вакцины, будут необходимы увеличенные инвестиции в системы регистрации и мониторинга введения обеих доз, включая ситуации, когда они вводятся в рамках массовых кампаний.

Поскольку коллективный иммунитет должен быть > 93-95% во всех районах, чтобы предотвратить эпидемии кори, достижение высокого уровня охвата прививками и сохранение этого уровня остается краеугольным камнем в реализации эффективной борьбы с корью. Целевой уровень охвата зависит от национальных целей по борьбе с инфекцией. В странах, нацеленных на снижение смертности от кори, охват прививками должен быть $\geq 90\%$ на национальном уровне и $\geq 80\%$ в каждом районе. Страны, нацеленные на элиминацию кори, должны добиться охвата двумя дозами вакцины в 95% или выше в каждом районе.

На Всемирной ассамблее здравоохранения в 2005 году все государства – члены ВОЗ поддержали цель, обозначенную в Глобальном видении и стратегии иммунизации, по снижению на 90% смертности от кори на глобальном уровне к 2010 году в сравнении с уровнем смертности в 2000 году. Несмотря на то, что нет глобально принятой цели ликвидации кори, 4 региона ВОЗ (Американский и Европейский регионы, Регион Восточного Средиземноморья и Регион стран Западной части Тихого океана) приняли элиминацию кори (прерывание передачи вируса в определенной географической территории) в качестве их региональной цели. В Регионе для стран Америки агрессивное осуществление стратегий по борьбе уже привело к элиминации кори. В глобальном контексте приоритетом является улучшение борьбы с корью в слаборазвитых странах, которые являются причиной несоразмерного бремени кори в мире.

Оптимальный возраст для ВСК1

В странах, где идет передача и где риск смерти от кори среди детей остается высоким, ВСК1 должна вводиться в возрасте 9 месяцев. В этих странах своевременное введение ВСК1 важно для обеспечения оптимальной защиты в течение восприимчивого периода в детстве. Поскольку много случаев кори наблюдается среди детей в возрасте 12 месяцев и старше, которые не были вакцинированы, плановые прививки ВСК1 не должны быть ограничены младенцами возраста 9-12 месяцев. Все невакцинированные дети в возрасте 12 месяцев и старше должны быть привиты ВСК1, используя любую возможность, когда ребенок входит в контакт со службами по охране здоровья детей.

В странах с низким уровнем передачи кори (это те страны, которые близки к элиминации), где таким образом невелик среди детей риск заболеть корью, ВСК1 может вводиться в возрасте 12 месяцев, получая пользу от более высокого уровня сероконверсии, наблюдаемой в этом возрасте. Увеличение возраста для введения ВСК1 с 9 месяцев до 12 месяцев представляет собой рациональное и желаемое изменение в политике. Однако, прежде чем осуществить это изменение, лица, принимающие решения по политике, должны проанализировать местные данные относительно возраста, когда младенцы в действительности получают коревую вакцину, уровня ожидаемого охвата при вакцинации в 12 месяцев по сравнению с вакцинацией в 9 месяцев, заболеваемости корью по возрастам. Кроме того, иммуногенность и эффективность коревой вакцины, введенной в возрасте 9 месяцев в сравнении с введенной в возрасте 12 месяцев, также должны быть изучены.

Интервал между регулярными ДМИ

В странах, где системы здравоохранения функционируют средне или слабо, регулярно проводимые ДМИ являются высокоэффективной стратегией по защите детей, которые не имеют доступа к службам планового оказания услуг по охране здоровья. На уровне общины дополнительные мероприятия по иммунизации быстро повышают популяционный иммунитет и, таким образом, прерывают передачу кори (это достижение коллективного иммунитета). Поскольку риск возникновения вспышек кори определяется уровнем аккумуляции восприимчивых лиц среди населения, программы должны использовать данные по охвату прививками для осуществления мониторинга аккумуляции восприимчивых лиц и последующего проведения ДМИ до того, когда число восприимчивых детей дошкольного возраста достигнет размеров когорты новорожденных. Этот подход нашли полезным с программной точки зрения и достаточно точным для предотвращения вспышек.

Внедрение плановой прививки ВСК2

ВСК2 может быть включена в календарь плановой иммунизации в странах, достигших уровня охвата ВСК1 в 80% и выше на национальном уровне в течение трех последующих лет, как определено наиболее точными имеющимися способами (например, хорошо проведенным популяционным выборочным исследованием или оценками ВОЗ/ЮНИСЕФ). В целом страны, не отвечающие этому критерию, должны приоритизировать улучшение уровня охвата ВСК1 и проведение последующих ДМИ высокого качества, чем включение ВСК2 в календарь плановых прививок.

Поскольку включение плановых прививок ВСК2 охватит лишь одну когорту новорожденных и достижение высокого уровня охвата займет время, страны не должны прерывать регулярное проведение ДМИ. Необходимо продолжать проводить мониторинг накопления восприимчивых лиц после внедрения планового введения ВСК2, и ДМИ необходимо продолжать проводить, пока число восприимчивых детей дошкольного возраста не достигнет размера когорты новорожденных.

Опыт Региона для стран Америки показал, что элиминация кори может быть достигнута путем высокого охвата прививками ВСК1 и регулярного проведения ДМИ высокого качества. Следовательно, плановое введение ВСК2 не обязательно для прерывания передачи кори. Тем не менее, страна может решить добавить ВСК2 в свой календарь плановых прививок (в то же время продолжая ДМИ) по одной или более следующих причин: (1) замедлить аккумуляцию восприимчивых детей и таким образом позволить удлинить интервал между ДМИ; (2) снизить зависимость от ДМИ и постепенно отказаться от этой стратегии, как только высокий популяционный иммунитет (> 93%) может поддерживаться путем использования лишь плановых прививок 2 дозами; и (3) установить посещение здоровых детей в течение второго года жизни, для того чтобы увеличить до предела связь с другими плановыми прививками (например, бустерной дозой АКДС), а также с другими мероприятиями по охране здоровья, такими как дегельминтизация, распространение противокмаринных сеток или назначение витамина А.

До внедрения в практику планового введения ВСК2 страны должны определить подходящий возраст для введения этой дозы, установить систему регистрации введенных доз для отдельных реципиентов (например, с использованием прививочных карт) и для системы здравоохранения (например, с использованием регистров для вакцинации) и обучить медицинский персонал обеспечению своевременного проведения планируемых прививок и выявления тех лиц, которые упущены.

Оптимальное время для планового введения ВСК2

В странах, где идет передача кори, а ВСК1 вводится в возрасте 9 месяцев, введение ВСК2 должно происходить в плановом порядке в возрасте 15-18 месяцев. Минимальный интервал между ВСК1 и ВСК2 – 1 месяц. Проведение плановой прививки ВСК2 детям в течение их второго года жизни снижает уровень накопления числа восприимчивых детей и риск возникновения вспышек.

В странах с низким уровнем передачи кори (уровнем, близким к элиминации) и где ВСК1 вводится в возрасте 12 месяцев, оптимальный возраст для введения плановой ВСК2 определяется исходя из программных соображений, как достигнуть высокого охвата ВСК2 и, следовательно, наиболее высокого популяционного иммунитета. Введение ВСК2 в возрасте 15-18 месяцев обеспечивает раннюю защиту индивидуальных реципиентов, замедляет аккумуляцию восприимчивых детей раннего возраста и может совпадать по времени с другими плановыми прививками (например, бустерной дозой АКДС). Если охват ВСК1 высок (> 90%) и количество детей, принятых в школы также высоко, введение плановой ВСК2 при поступлении в школу может быть эффективной стратегией для достижения высокого уровня охвата прививками и предотвращения вспышек кори в школах.

Критерии для прекращения последующих ДМИ

В странах, которые полагаются на регулярные ДМИ для достижения высокого популяционного иммунитета, отмена ДМИ должна рассматриваться только тогда, когда достигнут уровень охвата прививками на национальном уровне в более, чем 90-95%, и ВСК1 и плановыми ВСК2 при условии определения этого наиболее точными достигнутыми способами, по крайней мере, в течение 3 последовательных лет.

До отмены ДМИ рассмотрение вопроса должно быть проведено национальным комитетом (таким, как национальная консультативная группа по иммунизации). Комитет должен рассмотреть следующее: исторические данные относительно охвата ВСК1, охвата плановыми ВСК2 и охвата при проведении ДМИ на национальном и районном⁴⁵ уровнях, степень разнородности данных по охвату плановыми прививками среди районов, состояние популяционного иммунитета, предполагаемый уровень накопления восприимчивых лиц при отсутствии ДМИ, эпидемиологию кори и работу системы эпиднадзора за корью. При отсутствии адекватных данных или в случае, если данные создают предположение о том, что отмена ДМИ приведет к снижению популяционного иммунитета ниже порога коллективного иммунитета (93-95%), ДМИ должны продолжаться. В условиях, где общенациональные ДМИ невозможны (например, в силу гражданских волнений,

политической нестабильности или финансовых затруднений), субнациональные ДМИ могут быть проведены для замедления аккумуляции восприимчивых лиц.

Независимо от стратегии или используемого календаря прививок, обе прививки ВСК1 и ВСК2 должны быть зарегистрированы в прививочной карте ребенка и в регистре по вакцинации детей. Необходимо проводить скрининг детей в отношении их вакцинации против кори во время их поступления в школу, и те, кто не получил 2 дозы вакцины, должны быть вакцинированы.

Вакцинация против кори ВИЧ-положительных лиц²⁸

Принимая во внимание тяжелое течение кори у пациентов с прогрессирующей ВИЧ-инфекцией, прививки против кори должны проводиться в плановом порядке потенциально восприимчивым бессимптомным ВИЧ-положительным детям и взрослым. Вакцинация может обсуждаться в отношении даже тех лиц, у которых есть симптомы ВИЧ-инфекции, если у них не сильно подавлена иммунная система, согласно общепринятым определениям. В местах, где заболеваемость ВИЧ-инфекцией и корью высокая, первая доза ВСК может быть введена в возрасте 6 месяцев, две дополнительные дозы коревой вакцины должны быть введены этим детям в соответствии с национальным календарем прививок.

Мероприятия в ответ на вспышку кори

Для ограничения воздействия вспышек кори ВОЗ поддерживает эпиднадзор для раннего выявления, полной оценки риска распространения и исходов тяжелых случаев заболевания, а также организации быстрых ответных мер, включая широкое использование коревой вакцины⁸. Районный или областной координационный комитет по вспышке при широком представительстве в нем должен принять решение относительно типа вакцинации в качестве ответной меры для осуществления на местном уровне. Для защиты лиц высокого риска в течение вспышки может быть проведена вакцинация в пределах 2 дней с момента воздействия вируса с целью смягчения клинического течения кори; это может даже предотвратить появление симптомов. У лиц, для которых вакцинация противопоказана, введение коревого иммуноглобулина в пределах 3-5 дней с момента воздействия вируса может иметь аналогичный позитивный эффект.

Эпиднадзор за безопасностью вакцины

Тщательный эпиднадзор за безопасностью вакцины должен оставаться ключевым компонентом всех программ иммунизации. ВОЗ выпустила руководство с целью оказания помощи в организации систем эпиднадзора за безопасностью вакцины и осуществлению их работы, преимущественно в развивающихся странах⁴⁶. Опыт проведения такого эпиднадзора за безопасностью в течение ДМИ предоставляет уникальную возможность для стран улучшить также мониторинг безопасности в рамках программ плановой иммунизации. ¶

¹ Brenzel L et al. Disease control priorities in developing countries. In: Cairns KL et al, eds. Vaccine-preventable diseases. Washington, DC, The International Bank for Reconstruction and Development/The World Bank, 2006:389–411. (Also available from <http://files.dcp2.org/pdf/expressbooks/vaccine.pdf>).

² See No. 49, 2008, pp. 441–448.

³ de Swart RL, Yuksel S, Osterhaus AD. Relative contributions of measles virus hemagglutinin- and fusion protein-specific serum antibodies to virus neutralization. *Journal of Virology*, 2005, 79:11547–115451.

⁴ Rota PA, Featherstone DA, Bellini WJ. Molecular epidemiology of measles virus. *Current Topics in Microbiology and Immunology*, 2009, 330:129–150.

⁵ Wolfson LJ et al. Estimates of measles case fatality ratios: a comprehensive review of community-based studies. *International Journal of Epidemiology*, 2009, 38:192–205.

6 Campbell H et al. Review of the effect of measles vaccination on the epidemiology of SSPE. *International Journal of Epidemiology*, 2007, 36:1334–1348.

⁷ Huiming Y, Chaomin W, Meng M. Vitamin A for treating measles in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2005, (4):CD001479.

⁸ Response to measles outbreaks in measles mortality reduction settings. Geneva, World Health Organization, 2009 (WHO/IVB/09.03). (Also available from http://www.who.int/immunization/documents/WHO_IVB_09.03/en/index.html).

⁹ Module 7: measles update 2009. Geneva, World Health Organization, 2009 (The Immunological basis for immunization series). (Also available from <http://www.who.int/immunization/documents/ISBN9789241597555/en/index.html>).

¹⁰ Parks CL et al. Comparison of predicted amino acid sequences of MV strains in the Edmonston vaccine lineage. *Journal of Virology*, 2001, 75:910–920.

¹¹ Stowe J et al. No evidence of an increase of bacterial and viral infections following Measles, Mumps and Rubella vaccine. *Vaccine*, 2009, 27:1422–1425.

12 Caceres VM, Strebel PM, Sutter RW. Factors determining prevalence of maternal antibody to MV throughout infancy: a review. *Clinical Infectious Diseases*, 2000, 31:110–119.

¹³ Strebel PM et al. Measles vaccine. In: Plotkin S, Orenstein W, Offit P, eds. *Vaccines*, 5th ed. Philadelphia, Saunders Elsevier, 2008: 352–398.

¹⁴ Grading table I (effectiveness) with key references: compared with no vaccination, measles vaccination is more effective at reducing the incidence of measles infection (Moderate level of scientific evidence). Available from http://www.who.int/immunization/measles_grad_effectiveness_safety.pdf

¹⁵ Paunio M et al. IgG avidity to distinguish secondary from primary measles vaccination failures: prospects for a more effective global measles elimination strategy. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 2003, 4:1215–1225.

¹⁶ Pannuti CS et al. Identification of primary and secondary measles vaccine failures by measurement of immunoglobulin G avidity in measles cases during the 1997 São Paulo epidemic. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*, 2004, 11:119–122.

13 ¹⁷ Grading table II with key reference: the protective immunity against clinical measles does not seem to be substantially decreased with increasing time following immunization (low level of scientific evidence). Available from http://www.who.int/immunization/measles_grad_duration.pdf

¹⁸The primary purpose of SIAs is to reach children who have been missed by routine services. In general, there are 2 approaches. An initial, nationwide catch-up SIA targets all children aged 9 months to 14 years; its goal is to eliminate susceptibility to measles in the general population. Periodic follow-up SIAs then target all children born since the last SIA. Follow-up SIAs are conducted nationwide every 2–4 years and target children aged 9–59 months; their goal is to eliminate any measles susceptibility that has developed in recent birth cohorts.

¹⁹WHO guidelines for epidemic preparedness and responses to measles outbreaks. Geneva, World Health Organization, 1999 (WHO/CDS/CSR/ISR/99.1).

²⁰Grais RF et al. Exploring the time to intervene with a reactive mass vaccination campaign in measles epidemics. *Epidemiology and Infection*, 2006,134:1–5.

²¹Zepp F et al. Immunogenicity and safety of a tetravalent measles-mumps-rubella-varicella vaccine co-administered with a booster dose of a combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated poliovirus-Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine in healthy children aged 12–23 months. *European Journal of Pediatrics*, 2007, 166:857–864.

²²Black SB et al. Immunogenicity and safety of measles-mumps-rubella, varicella and Haemophilus influenzae type b vaccines administered concurrently with a fourth dose of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine compared with the vaccines administered without heptavalent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2006, 25:306–311.

14 ²³ Gatchalian S et al. Comparison of the immunogenicity and safety of measles vaccine administered alone or with live, attenuated Japanese encephalitis SA 14-14-2 vaccine in Philippine infants. *Vaccine*, 2008, 26:2234–2241.

²⁴See No. 4, 2008, pp. 37–44.

²⁵See No. 32, 2009, pp. 325–332.

²⁶The heterogeneity I^2 value is defined as the proportion of the total variation in estimated risk ratios due to between-trial heterogeneity rather than to chance.

²⁷See No. 14, 2004, pp. 129–144.

²⁸Grading table III with key reference: measles immunization is not associated with an increased risk of serious adverse events but may be less immunogenic in HIV-infected as compared to non-HIV infected children (very low level of scientific evidence) Available from http://www.who.int/immunization/measles_grad_HIV.pdf

²⁹Demicheli V et al. Vaccines for measles, mumps and rubella in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2005 (4): CD004407.

³⁰Elliman D et al. Measles, mumps and rubella: prevention. In: *Clinical Evidence*. London, United Kingdom, BMJ Publishing, 2007 (http://clinicalevidence.bmj.com/ceweb/conditions/chd/0316/0316_l1.jsp).

³¹Duclos P, Ward BJ. Measles vaccines: a review of adverse events. *Drug Safety*, 1998, 19:435–454.

³²Beeler J, Varricchio F, Wise R. Thrombocytopenia after immunization with measles vaccines: review of the vaccine adverse events reporting system (1990 to 1994). *Pediatric Infectious Disease Journal*, 1996, 15:88–90.

15 ³³ Salisbury DM, Campbell H, Edwards B. Measles rubella immunisation campaign in England – one year on. London: Department of Health, 1995.

³⁴What clinicians need to know about MMRV vaccine safety. Atlanta, US Centers for Disease Control and Prevention, April 2008 (<http://www.cdc.gov/vaccinesafety/vsd/mmr.htm>).

³⁵Grading table I (safety) with key references: measles vaccine does not cause serious adverse events (moderate level of scientific evidence). Available from http://www.who.int/immunization/measles_grad_effectiveness_safety.pdf

16 ³⁶ Acharya A et al. Cost-effectiveness of measles elimination in Latin America and the Caribbean: a prospective analysis. *Vaccine*, 2002, 20:3332–3341.

³⁷Pelletier L et al. A benefit-cost analysis of two-dose measles immunization in Canada. *Vaccine*, 1998, 16:989–996.

³⁸Zhou F et al. An economic analysis of the current universal 2-dose measles-mumps-rubella vaccination program in the United States. *International Journal of Infectious Diseases*, 2004, 189 Suppl 1:S131–145.

³⁹Dayan GH et al. Cost-effectiveness of three different vaccination strategies against measles in Zambian children. *Vaccine*, 2004, 22:475–484.

⁴⁰Van Damme W, Van Lerberghe W. Strengthening health services to control epidemics: empirical evidence from Guinea on its cost-effectiveness. *Tropical Medicine and International Health*, 2004, 9:281–291.

⁴¹Vijayaraghavan M et al. Economic evaluation of measles catch-up and follow-up campaigns in Afghanistan in 2002 and 2003. *Disasters*, 2006, 30:256–269.

⁴²Commission on Macroeconomics and Health. *Macroeconomics and health: investing in health for economic development*. Report of the Commission on Macroeconomics and Health. Geneva, World Health Organization, 2001. (Also available from <http://whqlibdoc.who.int/publications/2001/924154550x.pdf>).

⁴³Edejer TT et al. Cost effectiveness analysis of strategies for child health in developing countries. *British Medical Journal*, 2005, 331:1177.

17 ⁴⁴ Fiedler JL, Chuko T. The cost of Child Health Days: a case study of Ethiopia's Enhanced Outreach Strategy (EOS). *Health Policy and Planning*, 2008, 23:222–233.

⁴⁵A district is defined as the third administrative level in a country.