

Вакцины против кори

Документ по позиции ВОЗ

В соответствии с возложенным на организацию обязанностями предоставлять государствам-членам рекомендации по вопросам политики в области здравоохранения, ВОЗ публикует серию регулярно обновляемых документов по вакцинам и их комбинациям, которые используются против болезней, представляющих международное значение для общественного здравоохранения. Эти документы касаются, в первую очередь, использования вакцин в крупномасштабных программах иммунизации; ограниченная вакцинация, осуществляемая, главным образом, частным сектором, может являться ценным дополнением к национальным программам, однако в этих документах она не рассматривается. В документах по позиции обобщается основная исходная информация по соответствующим болезням и вакцинам, и в заключении излагается текущая позиция ВОЗ относительно их использования в глобальном контексте. Эти документы были рассмотрены рядом экспертов внутри и вне ВОЗ и предназначены, главным образом, для использования работниками общественного здравоохранения и руководителями программ иммунизации в странах. Однако они также могут представлять интерес для международных финансирующих агентств, производителей вакцин, медицинской общественности и научных изданий.

Краткое изложение и выводы

Корь является чрезвычайно контагиозной вирусной инфекцией, которой до широкого использования противокоревой вакцины заболел почти каждый ребенок в мире. К группам высокого риска получения осложнений от кори относятся дети грудного возраста и лица, страдающие хроническими заболеваниями и нарушениями иммунитета или серьезными нарушениями питания, в том числе дефицитом витамина А. С 1960-х годов используется превосходная живая аттенуированная коревая вакцина, которой сегодня прививают примерно 70% детей во всем мире в рамках национальных программ иммунизации детей. В большинстве промышленно развитых стран корь в настоящее время успешно контролируется или даже элиминирована. Во многих развивающихся странах комплексная стратегия по иммунизации, включающая укрепление служб плановой иммунизации, периодические мероприятия по дополнительной иммунизации и усиленный эпиднадзор также продемонстрировали свою успешность. Однако высокая инвазионная способность вируса кори означает, что небольшого процента восприимчивых лиц достаточно для поддержания циркуляции вируса среди населения, насчитывающего несколько сотен тысяч человек. Во многих странах, в том числе в нескольких странах Африки и Азии, охват прививками в рамках национальных программ иммунизации детей остается низким. На эти страны приходится непропорциональное бремя мировой смертности от кори, которая в 2002 г. оценивалась примерно в 610 000 летальных исходов, главным образом, среди детей грудного и раннего возраста. Значительно большее число лиц страдает от осложнений кори, например таких, как нарушение питания и стойкие неврологические нарушения.

Живые аттенуированные вакцины против кори, доступные в настоящее время во всем мире, являются безопасными, эффективными и относительно недорогими и могут использоваться на взаимозаменяемой основе в ходе программ иммунизации.

В тех случаях, когда коревая вакцина комбинируется с вакциной против краснухи (КК)¹ или с вакцинами против эпидемического паротита и краснухи (КПК)¹, защитный

¹ См. подробности в документах по позиции ВОЗ по вакцинам против краснухи (№ 20, 2000, pp. 161-169) и вакцинам против эпидемического паротита (№ 45, 2001, pp. 346-355).

иммунный ответ на индивидуальные компоненты не изменяется. Использование таких комбинированных вакцин целесообразно и в программном отношении, и в отношении материально-технического обеспечения, и рекомендуется в территориях с высоким бременем заболеваемости краснухой и эпидемическим паротитом, когда вакцина приемлема по цене, а в случае краснухи – тогда, когда охват прививками может поддерживаться на уровне более 80%.

Несколько тщательно проведенных исследований не смогли подтвердить первоначальные сообщения о якобы существующей связи между введением живой аттенуированной вакцины против кори или КПК и аутизмом или хроническим воспалением кишечника.

Иммунизация против кори рекомендуется всем восприимчивым детям и взрослым, которым она не противопоказана. Эта вакцина должна использоваться для предотвращения вспышек; крупномасштабная вакцинация в целях противодействия уже начавшимся вспышкам дает ограниченный эффект.

Бессимптомная ВИЧ-инфекция является не противопоказанием, а показанием к вакцинации против кори. В идеале, эта вакцина должна вводиться как можно раньше в случае диагностики ВИЧ-инфекции. В районах распространения кори или в период ее вспышек лица с начальными признаками иммуносупрессии, вызванной ВИЧ, также могут рассматриваться в качестве целевой группы для вакцинации.

Рекомендуемый возраст для вакцинации против кори зависит от местной эпидемиологической ситуации, а также от программных соображений. В большинстве развивающихся стран высокая пораженность и тяжесть заболевания среди детей грудного возраста требуют раннего проведения вакцинации, как правило, в возрасте 9 месяцев, несмотря на относительно низкие показатели сероконверсии (80-85%) после вакцинации этой возрастной группы. Если только ребенок не страдает от острого нарушения иммунитета, ВИЧ-инфицированные дети грудного возраста должны получать коревую вакцину в возрасте 6 месяцев, после чего дополнительная доза должна вводиться в возрасте 9 месяцев.

В большинстве промышленно развитых стран национальные системы здравоохранения способны на постоянной основе иммунизировать против кори значительную долю детей грудного возраста, что влечет за собой снижение циркуляции вируса. Вероятность того, что грудной ребенок подвергнется воздействию вируса кори до достижения им одного года, является низкой. Поэтому рекомендуется задержать вакцинацию против кори до достижения ребенком возраста 12-15 месяцев, когда можно ожидать уровня сероконверсии, превышающего 90%.

Для обеспечения оптимального коллективного иммунитета всем детям следует обеспечить второе введение коревой вакцины. Хотя вторая доза, как правило, вводится при поступлении в школу (в возрасте 4-6 лет), ее можно вводить всего лишь через месяц после первой дозы в зависимости от местных программных и эпидемиологических условий.

В странах, поставивших перед собой цель элиминации кори, следует рассмотреть возможность проведения разового дополнительного мероприятия по иммунизации против кори (ДМИ), призванного охватить всех детей в возрасте от 9 месяцев до 14 лет, независимо от истории болезни или предыдущего прививочного статуса. Необходимы

также усилия по охвату прививками особых групп молодых лиц, которые могут подвергаться возросшему риску заражения корью, включая призывников, студентов высших учебных заведений, медицинских работников, беженцев и лиц, совершающих международные поездки в эндемичные по кори территории. Усилия по элиминации кори требуют тщательного эпиднадзора, в том числе лабораторного подтверждения подозрительных случаев кори.

Хотя глобальная ликвидация кори технически осуществима, более реалистичной может оказаться поэтапная стратегия элиминации, которая была осуществлена многими промышленно развитыми странами и в настоящее время принята также 4 из 6 регионов ВОЗ. Стратегия укрепления служб плановой иммунизации в сочетании с периодическим проведением ДМИ продемонстрировала свою рентабельность как в развитых, так и в менее развитых странах. Однако изначальный акцент должен быть сделан на снижение заболеваемости и смертности от кори в странах, где бремя этой болезни является наиболее высоким.

Общие сведения

Аспекты общественного здравоохранения

Вирус кори, вероятно, является наиболее контагиозным возбудителем заболевания. Этот вирус является возбудителем заболевания исключительно человека – в природе нет резервуара инфекции среди животных и нет переносчика. Он передается воздушно-капельным путем и при прямом контакте. Средний интервал между воздействием вируса и появлением сыпи составляет 14 дней (от 7 до 18 дней); пациенты контагиозны начиная с 2-3 дня до появления сыпи и в течение 1-2 дней после ее начала. Персистирующая инфекция, как правило, не наблюдается. При появлении вируса кори среди неиммунного населения обычно 90-100% лиц заражаются, и практически у всех возникают клинические проявления болезни. В зонах с тропическим климатом большая часть случаев заболевания корью приходится на сухой период, а в зонах с умеренным климатом пик заболеваемости приходится на конец зимы и начало весны.

Корь может быть легко предотвращена с помощью вакцинации. Однако, несмотря на примерно 70%-ный глобальный охват прививками, корь остается основной причиной смерти детей среди управляемых инфекций. В 2002 г. общее число летальных исходов от кори в мире оценивалось примерно в 610 000, причем наибольшая доля смертельных исходов приходилась на детей грудного и раннего возраста, живущих в Африке и в Юго-Восточной Азии. Значительно большее число лиц страдает от таких осложнений кори, как серьезные нарушения питания (включая дефицит витамина А), глухота, слепота или поражение центральной нервной системы. В странах, достигших и поддерживающих относительно высокие уровни охвата населения прививками против кори, происходит постепенное увеличение среднего возраста болеющих, в результате чего большее число случаев заболевания приходится на детей старшего возраста, подростков и взрослых молодого возраста.

Возбудитель и заболевание

Имеющий оболочку и содержащий РНК вирус относится к роду *Morbillivirus*, входящему в семейство *Paramyxoviridae*. Он имеет одну цепочку, отрицательную полярность, стабилен относительно антигенных способностей и имеет лишь один серотип. Оболочка вируса кори содержит гемагглютинин и белок. С помощью гемагглютинина вирус прикрепляется к поверхности клеток хозяина, а белок «слияния» ответственен за проникновение вируса

внутри клетки. Антитела к гемагглютинирующему коррелируют с защитой от этой болезни. Данные по определению последовательности генома позволили на сегодняшний день выявить, по крайней мере, 20 различных генотипов среди штаммов вируса кори в различных частях мира. Однако генетические различия между этими линиями составляют порядка 0,5%, и их биологическая значимость, если таковая вообще существует, неизвестна. Эти изменения, по-видимому, не оказывают влияния на защитную эффективность нынешних вакцин против кори, в производстве которых используются вирусы, выделенные несколько десятилетий назад. Вирус кори быстро инактивируется на солнце, при высокой температуре и крайних значениях pH, однако продолжительное время сохраняет свою жизнеспособность, если хранится при температуре от -20°C до -70°C.

После вдыхания содержащих вирус капель вирус кори инфицирует эпителий носоглотки и вскоре проникает в клетки ретикулоэндотелиальных тканей. Через примерно 5-7 дней после заражения инфекция через кровоток распространяется в кожу, конъюнктиву глаз и в дыхательные пути. Виремия достигает своего пика к концу инкубационного периода, когда у пациентов появляются продромальные симптомы в виде высокой температуры, кашля, острого ринита и конъюнктивита. Характерная сыпь появляется по прошествии еще 3-4 дней и часто сопровождается температурой, достигающей 39-40°C. Пятнисто-папулезная сыпь появляется на лице и шее и распространяется на туловище и конечности, постепенно исчезая через примерно 3 дня. В начале появления сыпи на слизистой оболочке полости рта могут наблюдаться характерные для кори голубовато-белые пятна Коплика. Состояние пациентов обычно улучшается на третий день после появления сыпи, и они полностью выздоравливают через 7-10 дней с начала болезни.

Большинство переболевших корью лиц выздоравливает без последствий. Однако могут иметь место тяжелые формы заболевания, в том числе может наблюдаться кровоточивость кожи и слизистых оболочек. Лица, страдающие нарушением питания, в особенности дефицитом витамина А, или острыми иммунологическими нарушениями, такими, например, как запущенная ВИЧ-инфекция, подвергаются повышенному риску развития тяжелой или даже летальной формы кори. К числу относительно распространенных осложнений кори относятся воспаление среднего уха, ларинготрахеобронхит и пневмония. Среди детей в возрасте моложе 5 лет частыми осложнениями кори являются воспаление среднего уха (5-15%) и пневмония (5-10%). В развивающихся странах болезнь может сопровождаться стойкой диареей с энтеропатией, сопровождающейся потерей протеинов, особенно среди детей раннего грудного возраста. Коревой энцефалит, который считается аутоиммунным нарушением, встречается один раз на 1000 случаев заболевания; подострый склерозирующий панэнцефалит - медленно прогрессирующая инфекция центральной нервной системы - встречается один раз на примерно 100 000 случаев заболевания. Некоторые осложнения, ассоциируемые с корью, могут развиваться благодаря временному подавлению клеточного иммунитета, являющегося характерной особенностью этой болезни. В развивающихся странах, согласно исследованиям, показатели летальности, как правило, составляют порядка 5-15%. В развитых странах смерть от кори является редким явлением, и показатели летальности составляют примерно 0,01-0,1%.

Несмотря на отсутствие специфического лечения кори, ограниченные исследования продемонстрировали некоторый клинический эффект при применении противовирусного препарата рибавирин. Как было показано, дополнительное введение витамина А существенно снижает связанную с корью смертность в развивающихся странах, и это должно всегда делаться в районах, где нехватка витамина А является распространенным

явлением. Существенное значение имеет лечение бактериальных осложнений с помощью антибиотиков.

Клинический диагноз кори может с уверенностью ставиться в районах, где эта болезнь продолжает оставаться эндемичной, когда у пациента в течение 2-4 дней наблюдаются признаки респираторной инфекции с лихорадкой, после чего появляются пятна Коплика и типичная сыпь. При возникновении необходимости в лабораторном подтверждении клинического диагноза используется ряд высоконадежных серологических методов. Метод определения антител класса IgM к вирусу кори является высокоточным и специфичным тестом, который становится положительным вскоре после начала сыпи и остается положительным до 4 недель после заражения корью. Во многих странах этот метод стал стандартным для лабораторной диагностики кори. Выделение вируса кори в клеточных культурах из носоглоточных проб используется для рутинной диагностики в редких случаях.

Защитный иммунный ответ

После заражения вирусом кори за первоначальным клеточным иммунным ответом следует гуморальный иммунный ответ с появлением сыпи. Хотя титры антител по истечении нескольких лет снижаются, клеточный иммунитет к вирусу кори, по-видимому, сохраняется. Некоторые лица с очень низкими или не поддающимися определению титрами антител могут быть восприимчивы к кори. Роль антител в иммунном ответе продемонстрирована также временным предотвращением кори среди подвергшихся воздействию вируса лиц после своевременного введения иммуноглобулина. Выздоровление от кори зависит, однако, от адекватного ответа Т-клеток. У детей с первичной агаммаглобулинемией корь протекает не более остро, чем у здоровых в иммунологическом отношении детей; у них также появляется долгосрочная защита после перенесения заболевания инфекцией.

В зависимости от титра пассивно приобретенных материнских антител дети раннего грудного возраста обычно защищены от кори в течение нескольких месяцев. Эта защита снижается к возрасту 6-9 месяцев, в результате чего восприимчивость младенцев к кори остается высокой. Большая доза инфекционного начала может иногда преодолеть защиту, обеспечиваемую материнскими антителами, и вызвать корь у грудных детей в возрасте всего 3-4 месяцев. Естественное заболевание корью обычно индуцирует выработку более высоких уровней антител, чем вакцинация против кори. Дети, родившиеся в неэндемичных странах от матерей, которые были вакцинированы против кори, но никогда не подвергались воздействию циркулирующего вируса кори, могут получить меньше материнских антител и поэтому утратить защиту от кори раньше, чем младенцы, родившиеся от матерей, переболевших корью.

Обоснование для вакцинации, как метода борьбы с инфекцией

Никакого специфического лечения кори не существует, и в силу чрезвычайной контагиозности этого заболевания меры по борьбе со вспышками инфекции среди высоко восприимчивых групп населения почти всегда оканчиваются неудачей. Упреждающая вакцинация является единственным рациональным подходом по борьбе с корью. Безопасная, высокоэффективная и относительно недорогая вакцина доступна вот уже более 40 лет, и показатели как заболеваемости, так и смертности от кори значительно снизились.

В Американском регионе ВОЗ программа элиминации привела к снижению числа подтвержденных случаев заболевания корью более чем на 99% с 1990 г., причем число ежегодных смертельных исходов приближается к нулю. Успешная стратегия, используемая в региональной программе элиминации, включает достижение и поддержание высокого

уровня охвата прививками против кори в рамках национальных программ вакцинации детей, проведение разовых общенациональных дополнительных мероприятий по наверстывающей иммунизации, рассчитанных на детей в возрасте от 9 месяцев до 14 лет, и проведение периодических (обычно каждые 4-5 лет) "последующих" ДМИ, ориентированных на детей в возрасте от 9 месяцев до 4 лет с целью предотвращения роста числа восприимчивых детей, а также тщательный эпиднадзор. Реализация этой стратегии в полном объеме привела к прекращению местной передачи кори в Американском регионе. Существенный прогресс в борьбе с корью также достигнут в Регионе ВОЗ для стран Западной части Тихого океана и в нескольких странах Африканского, Европейского, Восточно-Средиземноморского регионов ВОЗ и в Регионе ВОЗ для стран Юго-Восточной Азии.

Экономическая эффективность вакцинации против кори хорошо документирована. Иммунизация против кори спасает больше жизней по отношению к единице затрат, чем любое другое мероприятие по охране здоровья. Таким образом, влияние крупномасштабных программ иммунизации против кори на общественное здравоохранение было ясно продемонстрировано.

Несмотря на впечатляющий прогресс в некоторых частях мира, корью по-прежнему ежегодно заболевают около 30 миллионов человек, из которых, по оценкам, 610 000 погибают, и значительно большее число лиц страдает от осложнений и стойких последствий. Заболевание корью и смерть от нее могут быть полностью предотвращены.

Вакцины против кори

Существует ряд живых аттенуированных вакцин против кори в виде моновалентной вакцины или в комбинации с вакциной против краснухи или с вакцинами против эпидемического паротита и краснухи. При использовании комбинированных вакцин КК или КПК защитный иммунный ответ на каждый из этих компонентов не изменяется. Убитая коревая вакцина была лицензирована в 1963 г., однако ее применение прекратилось через несколько лет, поскольку она часто ассоциировалась с высокой температурой и острой атипичной пневмонией, возникавшими после последующего заражения вирусом кори.

Вакцинные штаммы вируса кори

Большинство используемых в настоящее время живых аттенуированных вакцин против кори получены на основе штамма Edmonston коревого вируса, изолированного Эндерсом и Пиблсом в 1954 г. В дальнейшем этот штамм подвергался многочисленным пассажам в различных клеточных культурах и стал аттенуированной Edmonston В-вакциной, которая была лицензирована в США в 1963 г. и широко использовалась до 1975 г. Был разработан ряд других аттенуированных коревых вакцин, в большинстве случаев на основе штамма Edmonston, которые и сегодня используются во всем мире. Хотя вакцины на базе штамма Edmonston разрабатывались на клеточных культурах различных типов и подверглись различному числу пассажей, согласно анализу последовательности нуклеотидов отдельных ДНК, различия между вакцинами являются минимальными (<0,6%). К числу хорошо известных вакцинных штаммов, полученных из первоначального выделенного штамма Edmonston, относятся штаммы Schwarz, Edmonston-Zagreb и Moraten, все широко используемые с 1960-х годов. Вакцины, полученные из других штаммов, например таких, как CAM-70, TD 97, Leningrad-16 и Shanghai 191, демонстрируют большую дивергенцию в последовательности. Большинство существующих ныне коревых вакцин были аттенуированы и получены в фибробластах куриных эмбрионов, хотя некоторые из них, например, широко используемый Edmonston-Zagreb штамм, были аттенуированы в

диплоидных клетках человека. Поскольку между этими аттенуированными вакцинами не существует значительных различий в плане побочных проявлений или их эффективности, они собирательно именуется в этой статье живой аттенуированной вакциной против кори или, кратко, коревой вакциной.

Производство вакцин

Обычно процесс производства живых аттенуированных коревых вакцин включает культивирование на первичной культуре клеток куриного эмбриона или диплоидных клеток человека при температуре 32°C в течение нескольких дней. Затем клетки промываются, и первоначальная питательная среда заменяется на среду, которая может содержать неомидин, сахарозу, соли, аминокислоту и человеческий альбумин. В дальнейшем с регулярными интервалами отбирается надосадочная жидкость клеточных культур, проверяется качество и производится замораживание. Образцы, удовлетворяющие требованиям качества, включая высокий титр вируса, оттаиваются, смешиваются, проверяются на безопасность, просветляются, расфасовываются и вновь замораживаются в виде полуфабриката вакцины. Если на всех этапах производства результаты тестов были удовлетворительными, порции полуфабриката вакцины оттаиваются, разбавляются, фасуются в ампулы и лиофилизируются. Перед использованием вакцина разводится стерильным растворителем. Каждая доза может содержать сорбитол или гидролизированный желатин, как стабилизатор, и примерно 25 µg неомидина. Вакцина не содержит тиомерсал.

Известно, что вакцины, полученные на фибробластах куриных эмбрионов, содержат следы обратной транскриптазы из ретровируса EAV-0, который встречается лишь у птиц. Тщательные исследования позволили сделать вывод о том, что это никак не угрожает реципиентам такой вакцины.

Параметры вакцины

Коревая вакцина, как и вирус кори, отличается высокой стабильностью при хранении при температуре от -70°C до -20°C. В соответствии с требованиями ВОЗ, воздействие на лиофилизированную коревую вакцину температуры в 37°C в течение, по крайней мере, одной недели не должно снижать геометрическое среднее значение титра вируса более чем на 1 log₁₀. Максимальное количество вакцинного вируса на одну дозу устанавливается национальными контрольными органами, однако, как правило, считается, что оно должно равняться 1000 вирусных инфекционных единиц². Разведенная коревая вакцина утрачивает примерно 50% своей активности через час пребывания при температуре 20°C и почти всю свою активность через час пребывания при температуре 37°C. Эта вакцина также очень чувствительна к солнечному свету, поэтому ее необходимо хранить в цветных стеклянных ампулах; после разведения вакцина должна храниться в темном помещении при температуре 2-8 °C и использоваться в течение 6 часов.

Коревая вакцина обычно вводится подкожно, но также эффективна и при внутримышечном введении. Каждая доза в 0,5 мл содержит, по крайней мере, 1000 инфекционных единиц вакцинного вируса; такое же содержание имеет место и при ее комбинации с вакцинами против эпидемического паротита и/или краснухи.

Вакцина индуцирует как гуморальный, так и клеточный иммунный ответ, сопоставимый с ответом на естественное заражение, хотя серологические титры обычно более низкие. Антитела классов IgM, IgG и IgA могут выявляться как в сыворотке крови, так и в

² Комитет экспертов ВОЗ по биологической стандартизации. *Сорок третий доклад*. Женева, Всемирная организация здравоохранения, 1994 г. (Серия технических докладов ВОЗ, No. 840).

выделениях из носа, а IgG сохраняется в течение многих лет. Снижающиеся титры антител могут возрасти в результате ревакцинации или воздействия циркулирующего вируса кори. Присутствие нейтрализующих антител рассматривается в качестве наиболее надежного показателя защиты, хотя в большинстве лабораторий оценка иммунитета производится на основе определения IgG методом иммуноферментного анализа.

Подобно дикому штамму вируса коревая вакцина оказывает подавляющее воздействие на клеточный иммунный ответ путем понижения регуляции IL-12. Однако после вакцинации это подавление сохраняется лишь до четырех недель и считается безвредным даже для пациентов с невыявленным туберкулезом или ВИЧ-инфекцией на ранней стадии. Передача вируса коревой вакцины от человека человеку никогда не регистрировалась.

Календарь прививок и эффективность вакцины

Оптимальный возраст для проведения вакцинации против кори зависит от местной эпидемиологической ситуации и программных соображений. При наличии тенденции к заболеванию корью детей раннего грудного возраста время для вакцинации устанавливается с учетом компромисса между необходимостью возможно более ранней вакцинации для предупреждения угрожающей жизни кори в первые месяцы жизни и необходимостью дождаться времени появления надлежащей защиты (показатели сероконверсии). Учитывая незрелость иммунной системы, а также присутствие нейтрализующих материнских антител, вакцинация младенцев в возрасте 6 месяцев или моложе часто может не вызывать иммунитета.

В большинстве развивающихся стран дети вакцинируются против кори в возрасте 9 месяцев, когда можно ожидать сероконверсию в 80-85%. Эти показатели ниже показателей сероконверсии и оценок эффективности вакцин в тех странах, где существует возможность отложить иммунизацию против кори до тех пор, пока все дети не утратят материнские антитела (т.е. до возраста 12 месяцев и старше), когда показатели сероконверсии могут достигать 98%. Как было показано в результате проведения нескольких исследований, более высокая эффективность достигается при вакцинации детей в возрасте 15 месяцев, по сравнению с детьми, вакцинированными в возрасте 12 месяцев, однако эффективность, по-видимому, более не возрастает, если первая доза вводится после достижения 15-месячного возраста.

Умеренная интеркуррентная инфекция в момент вакцинации не снижает эффективность коревой вакцины, и относительно высокий уровень защиты обычно достигается среди детей с недостаточностью питания и ВИЧ-инфицированных детей, у которых не наблюдается симптомов заболевания. В Демократической Республике Конго среди 9-месячных ВИЧ-инфицированных младенцев зарегистрированный показатель сероконверсии составил 36% среди детей с симптомами заболевания и 77% - у детей без симптомов. Среди 6-месячных ВИЧ-инфицированных младенцев были получены более высокие показатели сероконверсии, чем среди 9-месячных, вероятно, по причине дальнейшего развития иммунодефицита с возрастом.

Считается, что однократная доза живой аттенуированной коревой вакцины обеспечивает защиту на всю жизнь. Однако рекомендуется обеспечить всем детям две дозы коревой вакцины, чтобы снизить число как невакцинированных детей, так и тех, которые вакцинированы, но не отреагировали на вакцину (безуспешность первичной вакцинации). Безуспешность первичной вакцинации имеет большее значение, чем безуспешность вторичной вакцинации. Хотя обычно вторая доза вводится при поступлении в школу (в возрасте 4-6 лет), вторая возможность для введения коревой вакцины может обеспечиваться

всего лишь через месяц после введения первой дозы в зависимости от местных эпидемиологических условий и программных соображений.

Во многих странах крупномасштабные дополнительные мероприятия по иммунизации против кори (или кори-краснухи) используются для быстрого повышения иммунитета среди населения и контроля за передачей инфекции. Периодические ДМИ могут также обеспечивать детям вторую возможность для получения прививки против кори в качестве альтернативы плановой иммунизации. Однако длительность воздействия ДМИ будет ограниченной в отсутствие мощной программы плановой иммунизации по предотвращению быстрого увеличения числа восприимчивых детей.

В странах с ограниченными ресурсами использование вакцины против кори-паротита-краснухи для проведения крупномасштабных ДМИ против кори, как правило, не рекомендуется. Однако, когда цена комбинированной вакцины против кори и краснухи (КК) является приемлемой, следует рассмотреть возможность ее использования в странах со стабильно высоким уровнем охвата плановыми прививками против кори (>80%), если предотвращение синдрома врожденной краснухи является приоритетом общественного здравоохранения и была развернута программа иммунизации женщин детородного возраста.

Побочные проявления

Побочные проявления после введения коревой вакцины в виде моновакцины или в комбинации обычно слабо выраженные и временные. Легкое болевое ощущение и болезненность в месте инъекции обычно наступают в пределах 24 часов, за которыми иногда следуют легкая лихорадка и местная лимфаденопатия. Через 7-12 дней после вакцинации до 5% вакцинированных лиц могут в течение 1-2 дней иметь температуру до 39,4°C. Иногда (1:3000) эта температура может вызывать лихорадочные судороги. Примерно у 2% вакцинированных может появиться временная сыпь. Примерно у 1 лица на 30 000 вакцинированных может появиться тромбоцитопеническая пурпура. Побочные проявления, за исключением анафилактических реакций, вероятно, более редки после получения второй дозы коревой вакцины.

Как и в случае с моновалентной коревой вакциной, побочные проявления после введения вакцины КПК являются, главным образом, слабо выраженными и временными. Однако могут наблюдаться симптомы, характерные для кори, краснухи или эпидемического паротита. Вакцинный компонент против краснухи вызывает сыпь, временную артралгию и артрит у 10-25% взрослых женщин, а компонент против эпидемического паротита иногда вызывает паротит в легкой форме и, в редких случаях, доброкачественный асептический менингит или орхит. Поскольку большинство вакцин содержат неомицин и гидролизованный желатин или сорбитол в качестве стабилизаторов, иногда могут иметь место аллергические реакции на один или более из этих компонентов. Анафилактические реакции наблюдаются от 1 на 20 000 до 1 на 1 000 000 вакцинированных лиц. Согласно данным, полученным в результате проведения ДМИ, в развивающихся странах риск возникновения анафилактических реакций на коревую вакцину близок к 1 на 1 000 000. Связь между случаями аллергии на яйца в прошлом и аллергической реакцией на коревую вакцину отсутствует.

Предостережения и противопоказания относительно вакцинации лиц с серьезным нарушением иммунитета являются в целом одинаковыми для всех живых аттенуированных вакцинных штаммов. В редких случаях “неосторожная” вакцинация против кори вызывает опасное для жизни заболевание или летальный исход.

Как заявил в 1994 г. комитет экспертов Института медицины США, имеющиеся данные не достаточны, для того чтобы либо подтвердить, либо отвергнуть наличие причинной связи между вакцинацией против кори и энцефалопатией или энцефалитом. Согласно проведенному в Финляндии ретроспективному исследованию, связь между данными о вакцинации более чем 50 000 детей и данными регистрации выписки больных из национальных больниц, не выявила фактов повышенного риска возникновения энцефалита после введения КПК. На основании данных других исследований был сделан вывод об отсутствии повышенного риска возникновения постоянных неврологических последствий и синдрома Гийена-Барре после вакцинации против кори. Практическое исчезновение подострого склерозирующего панэнцефалита (ПСП) в странах, где корь была элиминирована, убедительно свидетельствует о том, что коревая вакцина защищает от ПСП, предотвращая заражение корью. Никаких данных, подтверждающих сообщения о том, что вакцинация против кори может являться фактором риска в отношении воспаления кишечника или аутизма, нет.

Показания и противопоказания

В случае отсутствия противопоказаний коревую вакцину следует вводить всем детям грудного и раннего возраста, а также подросткам и взрослым, которые могут быть восприимчивы к кори и/или иметь относительно более высокий риск подвергнуться заражению корью. Важность вакцинации восприимчивых медработников подтверждается многочисленными вспышками кори в медицинских учреждениях, поражающими как медработников, так и пациентов.

Для оптимизации иммунитета населения всем детям следует предоставлять возможность для второй дозы вакцины против кори. Вакцину следует использовать профилактически; в борьбе с уже начавшимися вспышками крупномасштабная вакцинация дает ограниченный эффект.

В странах, поставивших перед собой цель элиминации кори, часто проводятся разовые ДМИ, ориентированные на всех детей в возрасте от 9 месяцев до 14 лет, независимо от их прививочного статуса. Кроме того, необходимы усилия по охвату специфических групп молодежи высокого риска, в том числе новобранцев, студентов высших учебных заведений, медработников, беженцев и лиц, совершающих международные поездки в эндемичные районы.

Учитывая тяжесть течения кори у пациентов с выраженной ВИЧ-инфекцией, следует в плановом порядке вакцинировать против кори потенциально восприимчивых ВИЧ-инфицированных детей и взрослых с отсутствием симптомов СПИДа. Можно даже рассматривать вопрос о вакцинации лиц с симптомами ВИЧ-инфекции, которые не страдают острым угнетением иммунитета согласно общепринятым определениям.

В целях защиты пациентов высокого риска во время вспышки вакцинация в течение 2 дней после контакта с инфекцией может изменить клинический ход кори или даже предотвратить появление клинических симптомов. При наличии противопоказаний к вакцинации введение иммуноглобулина в течение 3-5 дней после контакта с инфекцией может дать аналогичный положительный эффект.

Введение иммуноглобулинов или иных продуктов крови, содержащих антитела, может повлиять на иммунный ответ на вакцину. После введения таких продуктов крови или крови вакцинацию следует отложить на 3-11 месяцев в зависимости от дозы коревых антител.

После введения коревой вакцины следует по возможности избегать введения таких продуктов крови в течение 2 недель.

Легкие сопутствующие инфекции не рассматриваются в качестве противопоказания, и нет свидетельств того, что вакцинация против кори усугубляет течение туберкулеза. Однако вакцинацию следует отложить при наличии высокой температуры или иных признаков серьезного заболевания. Теоретически вакцинацию против кори следует также избегать при беременности.

Лица, имевшие в анамнезе анафилактическую реакцию на неомицин, желатин или иные компоненты вакцины, не должны вакцинироваться. Кроме того, коревая вакцина противопоказана для лиц, страдающих тяжелым нарушением иммунитета в результате врожденного заболевания, ВИЧ-инфекцией, лейкемией или лимфомой в поздней стадии, тяжелым злокачественным заболеванием или получающих высокие дозы стероидных гормонов, алкилирующие вещества или антиметаболиты, или для лиц, подвергающихся лечебному облучению, подавляющему иммунитет.

Общая позиция ВОЗ по вакцинам

Вакцины для крупномасштабного использования должны:

- соответствовать требованиям качества, сформулированным в ныне действующем заявлении ВОЗ по политике в отношении качества вакцин³;
- быть безопасными и оказывать существенное влияние на саму болезнь во всех целевых группах населения;
- в случае, если они предназначены для детей грудного и раннего возраста, легко адаптироваться к календарю прививок и времени проведения национальных программ иммунизации детей;
- не оказывать существенного влияния на иммунный ответ на другие вакцины, вводимые одновременно;
- разрабатываться в соответствии с общими техническими ограничениями, например, в отношении их хранения в условиях холодной цепи и возможностей хранения.

Позиция ВОЗ по коревым вакцинам

Доступные во всем мире живые аттенуированные коревые вакцины, включая комбинированные КК и КПК, удовлетворяют большинству из вышеуказанных общих требований ВОЗ в отношении вакцин. Однако комбинированные вакцины не всегда оптимальны для использования в странах, где ресурсы ограничены или где охват прививками против кори ниже, чем 80%.

За последние несколько десятилетий эффективные коревые вакцины оказали значительное влияние на заболеваемость корью и смертность от нее. Впечатляющие результаты энергичного осуществления стратегий борьбы, достигнутые в развитых, а также во многих развивающихся странах, стимулировали обсуждение желательности и осуществимости элиминации кори во многих регионах (прерывание циркуляции вируса кори в пределах установленных географических зон) или даже глобальной ликвидации этого бедствия. В

³ Неопубликованный документ WHO/VSQ/GEN/96.02, который можно получить по адресу IVB Documentation Centre, World Health Organization, 1211 Geneva 27, Switzerland.

1996 г. совместная консультативная группа ВОЗ, ПАОЗ и ЦББ⁴ пришла к выводу, что корь теоретически может быть ликвидирована с использованием имеющихся в настоящее время вакцин.

Однако в связи с чрезвычайно высокой инфективностью вируса, прежде чем ликвидация будет завершена, почти все восприимчивые лица к кори в мире должны быть иммунизированы. С этой целью во всех странах должны быть развернуты высокоэффективные программы иммунизации детей. В рамках этих программ надлежит также обеспечить навerstывающую вакцинацию всех детей дошкольного и школьного возраста, а в эндемичных по кори странах - проводить многократные общенациональные последующие ДМИ, пока не будет прервана передача вируса на национальном уровне. Кроме того, учитывая риск случайного или преднамеренного повторного заноса вируса кори в группы местного населения, был поднят вопрос о том, может ли когда-либо прекращена вакцинация против кори, даже если удастся положить конец передаче вируса кори во всем мире. Хотя глобальная ликвидация технически возможна, это потребует как высокого уровня политической поддержки, так и значительных экономических ресурсов.

В настоящее время представляется более рациональной реалистичная глобальная цель устойчивого снижения смертности от кори в сочетании с региональной элиминацией кори. Иммунизация значительной доли населения приведет к резкому снижению риска возникновения кори даже среди восприимчивых детей грудного возраста. Четыре региона ВОЗ (Американский, Европейский, Восточного Средиземноморья и Западной части Тихого океана) уже приняли в качестве своей региональной цели прерывание передачи местной кори. Программа элиминации кори требует тщательного эпиднадзора, включая лабораторное подтверждение подозреваемых случаев заболевания и возможность использования современного метода молекулярной эпидемиологии для определения географического происхождения завезенной кори.

Однако в глобальном контексте первоочередной задачей должна быть более эффективная борьба с корью в тех развивающихся странах, на которые приходится непропорционально высокая доля глобального бремени инфекции. В 2002 г. Специальная сессия по детству Генеральной Ассамблеи Организации Объединенных Наций (Мир, созданный для детей), на которой присутствовали главы 191 государства, поставила цель сокращения в мире к концу 2005 г. на 50% летальных исходов от кори по сравнению с уровнями 1999 г. ВОЗ и Детский фонд Организации Объединенных Наций разработали совместный стратегический план по снижению смертности от кори. Рекомендованная стратегия включает четыре элемента: достижение высокого уровня (более 80%) охвата плановыми прививками против кори в каждом районе; обеспечение детям второй возможности для получения прививки против кори или в рамках работы служб плановой иммунизации, или благодаря проведению периодических дополнительных мероприятий по иммунизации; разработка и реализация эффективной системы эпиднадзора и улучшение ведения больных корью. В 2003 г. Всемирная ассамблея здравоохранения приняла резолюцию, предлагающую странам осуществлять эту стратегию и активно и без промедления вносить свой вклад в достижение этой глобальной цели.

Хотя коревая вакцина является одной из наиболее эффективных и безопасных вакцин на сегодняшний день, получившие широкую огласку сообщения о потенциальных побочных проявлениях вызвали у общественности значительную обеспокоенность. К счастью,

⁴ Всемирная организация здравоохранения, Панамериканская организация здравоохранения, Центры по борьбе с болезнями и их профилактике, США.

несмотря на тщательные исследования, не было выявлено фактов, подтверждающих якобы существующую связь между вакцинацией против кори и серьезными неврологическими нарушениями или хроническим заболеванием кишечника. Озабоченность также выражается по поводу использования живой аттенуированной коревой вакцины в условиях, где распространена ВИЧ-инфекция. И в этом случае тщательные исследования показали, что на ранних этапах развития ВИЧ-инфекции серьезные побочные проявления после вакцинации против кори встречаются редко, а эффективность вакцины среди ВИЧ-инфицированных детей может быть относительно высокой. По этой причине в рамках национальных программ иммунизации детей в ВИЧ-эндемичных районах все дети должны подвергаться иммунизации, кроме тех, у кого подозревается или заведомо существует серьезный иммунодефицит.

Тщательный эпиднадзор за безопасностью должен оставаться важнейшим элементом всех программ иммунизации. ВОЗ выпустила руководства с целью оказания помощи в разработке и реализации систем эпиднадзора за безопасностью, прежде всего в развивающихся странах. Эти руководства включают новую монографию по обеспечению безопасности ДМИ против кори. Опыт осуществления эпиднадзора за безопасностью в ходе проведения ДМИ предоставляет уникальные возможности странам для улучшения мониторинга безопасности плановых программ иммунизации.

Эффективность иммунизации против кори, как правило, расценивается как долгосрочная, наиболее вероятно, сохраняющаяся всю жизнь. Однако пока еще окончательно не известно, приведет ли разовая прививка против кори, в отсутствие позитивного иммунологического естественного бустерного влияния повторяющихся вспышек кори, к пожизненной защите всех лиц. Эта неопределенность отчасти объясняется отсутствием простых и надежных серологических коррелятов иммунитета. Из недавно проведенных исследований с использованием измерения авидитета IgG с целью разграничения случаев безуспешной первичной и вторичной вакцинации следует, что вторичная неудача может иметь место, по крайней мере, иногда.

Стратегия "обеспечения двух возможностей" для иммунизации против кори, принятая сегодня большинством промышленно развитых стран и многими развивающимися странами, нацелена, главным образом, на улучшение охвата прививками и одновременно на достижение и поддержание высокого уровня иммунитета среди населения. Охват прививками, по крайней мере, в 95% первой дозой вакцины и, по крайней мере, в 80% для второй дозы, был определен группой экспертов, как один из пяти показателей прогресса по региональной элиминации кори. Кроме того, вторая возможность для иммунизации против кори играет важную роль в увеличении доли населения, защищенного от кори на всю жизнь, поскольку бустерный эффект естественного заражения инфекцией постепенно исчезает.