

Использование инактивированной полиовакцины после прекращения использования оральной полиовакцины

Дополнение к изложению позиции ВОЗ

ВОЗ публикует серию регулярно обновляемых установочных записок по вакцинам и комбинациям вакцин против болезней, имеющих последствия для международного общественного здравоохранения. Эти записки посвящены, в первую очередь, использованию вакцин в широкомасштабных программах иммунизации; ограниченная вакцинация в порядке индивидуальной защиты, осуществляемая, главным образом, частным сектором, может являться ценным дополнением к национальной программе, однако особо не выделяется в этих документах с изложением политики. В установочных записках обобщается важнейшая исходная информация по соответствующим болезням и вакцинам, и в заключении излагается текущая позиция ВОЗ в отношении их использования в глобальном контексте. Записки рассматриваются рядом экспертов, работающих в и вне ВОЗ, и предназначаются главным образом для должностных лиц национального здравоохранения и руководителей программ иммунизации. Однако они также могут представлять интерес для международных финансирующих учреждений, производителей вакцин, медицинского сообщества и научных изданий.

Настоящий документ является дополнением к установочной записке ВОЗ о введении инактивированной полиовакцины (ИПВ) в странах, использующих оральную полиовакцину (ОПВ)¹. Она сфокусирована на подготовке к принятию стратегических решений по вакцинации на этапе прекращения использования ОПВ, который должен начаться примерно через 3 года после того, как будет подтверждено прекращение передачи полиовируса во всем мире и надлежащее сдерживание распространения материалов, содержащих дикий полиовирус. Это дополнение наряду со следующим изданием глобального плана действий ВОЗ² дает странам ориентиры в вопросе о целесообразности сохранения полиовируса для научных целей или производства вакцин после прекращения использования ОПВ, а также в отношении последствий такого решения в плане биосдерживания и требований к ИПВ-иммунизации.

Резюме

Учитывая угрозу высвобождения или завоза дикого полиовируса или потенциального появления циркулирующего полиовируса вакционного происхождения (сVDPV), вакцинацию против полиомиелита необходимо продолжать, пока не будет подтверждено прекращение передачи дикого полиовируса и достижение сдерживания. Дальнейшее использование ОПВ после пресечения передачи полиовируса во всем мире не совместимо с ликвидацией,

¹ См. No. 28, стр. 241-250.

² *WHO global action plan in the post eradication/post OPV era*. Geneva, World Health Organization, 2006 (в печати).

поскольку это потенциально может привести к повторному появлению полиомиелита в мире. Это связано со способностью вакцинных вирусов Сэбина мутировать и приобретать большую трансмиссивность и нейровирулентность. С учетом этого риска и приближения к цели глобального искоренения полиомиелита страны начинают задумываться о политике вакцинации после возможного синхронного прекращения регулярной ОПВ-иммунизации. В странах, где не хранят и не совершают манипуляций с полиовирусом и/или где не производят ИПВ, прекращению использования ОПВ будет, прежде всего, сопутствовать ограниченный по времени риск паралитического заболевания, связанный с потенциальным появлением циркулирующего полиовируса вакцинного происхождения (то есть через 3-5 лет после прекращения) и с редкими случаями бактерионосительства с выделением полиовируса вакцинного происхождения среди лиц с иммунодефицитом (iVDPV). Исходя из опыта контроля за циркулирующим полиовирусом вакцинного происхождения за последние 5 лет, наиболее эффективно противодействовать этому риску можно будет с помощью запаса моновалентной ОПВ, который будет доступен для стран. Руководствуясь имеющимися на сегодняшний день данными, ВОЗ не будет рекомендовать повсеместного использования ИПВ в связи с крайне высокими фактическими и вмененными издержками для свободных от полиомиелита стран.

Некоторые промышленно развитые страны уже приняли решение продолжить или инициировать иммунизацию с использованием ИПВ по соображениям биобезопасности или по иным причинам, затрагивающим национальные интересы. Для непрерывной иммунизации необходимо постоянно производить ИПВ. По соображениям обеспечения международной биобезопасности, производства ИПВ и учреждения по изучению полиовируса должны, по необходимости, базироваться лишь в тех странах, которые отвечают всем требованиям относительно сдерживания и достигли и поддерживают высокий иммунитет среди населения против полиовирусов. В настоящем дополнении мотивируются ограничения на размещение учреждений, имеющих дело с полиовирусами, дано определение поддержания высокого иммунитета среди населения с помощью регулярной ИПВ-иммунизации детей и сформулированы в общих чертах варианты ИПВ-вакцинации для других стран, которые усматривают для себя риск полиовируса и желают поддерживать иммунитет населения против полиомиелита.

История вопроса

Текущая ситуация с ликвидацией полиомиелита. С 1988 года в рамках инициативы по ликвидации полиомиелита был достигнут значительный прогресс в направлении пресечения передачи дикого полиовируса. С октября 1999 года циркуляция дикого полиовируса 2-го типа нигде в мире не выявлялась, а циркуляция полиовируса 3-го типа приобрела узко очаговый характер и имела место в 2005 году лишь в 4 странах. Самой серьезной неудачей со времени принятия цели ликвидировать полиомиелит стали случаи завоза и вспышек дикого полиовируса 1-го типа в 2003-2006 гг. в 18 странах после прекращения вакцинации от полиомиелита с середины 2003 г. до середины 2004 г. в некоторых северных штатах Нигерии. В этот же период еще в 4 страны (Анголу, Бангладеш, Ливан и Непал) был завезен дикий

полиовирус 1-го типа из Индии. По состоянию на 22 марта 2006 г. 14 стран (64%) из 22, столкнувшихся с завозом полиовируса 1-го типа, не сообщали о таких случаях свыше 6 месяцев и, вероятно, восстановили свободный от полиовируса статус; в 4 странах (Афганистане, Индии, Нигерии и Пакистане) местная передача дикого полиовируса никогда не прерывалась.

Благодаря недавней разработке, выдаче разрешения и широкому использованию первой моновалентной оральной полиовакцины 1-го типа (mOPV1) и, совсем недавно, моновалентной ОПВ 3-го типа инициатива в области ликвидации полиомиелита получила новый и потенциально более иммуногенный инструмент для стимулирования иммунитета против полиовирусов 1-го и 3-го типов, особенно в странах с активной передачей (например, Египте, Индии). К концу 2005 года были закуплены более 500 млн доз моновалентной ОПВ 1-го типа, использованные в таких странах, как Афганистан, Ангола, Египет, Эритрея, Индия, Индонезия, Пакистан, Сомали, Судан и Йемен. В конце 2005 года в северной части Индии были использованы примерно 10 млн доз моновалентной ОПВ 3-го типа.

Риски, связанные с продолжающимся использованием ОПВ. Продолжающемуся использованию ОПВ (исходя из нынешней политики вакцинации) после пресечения передачи дикого полиовируса во всем мире будут сопутствовать: (i) примерно 250-500 связанных с вакциной случаев паралитического полиомиелита в год; (ii) ежегодные вспышки полиомиелита, вызванные с циркулирующим полиовирусом вакцинного происхождения (сVDPV); с 2000 года были выявлены, по крайней мере, 6 вспышек сVDPV на острове Испаниола (Гаити и Доминиканская Республика, 2000 г.), Филиппинах (2001 г.), Мадагаскаре (2003 и 2005 гг.), в Китае (2004 г.) и Индонезии (2005 г.); (iii) появление новых долговременных бактерионосителей, выделяющих полиовирус вакцинного происхождения, среди лиц с иммунодефицитом (iVDPV). В регистре ВОЗ зафиксированы 28 случаев iVDPV за период 1961-2005 гг., из которых 5 лиц выделяли вирус более 5 лет; известно, что 2 из них выделяют полиовирус в настоящее время.

Вспышки циркулирующего полиовируса вакцинного происхождения указывают на способность полиовирусов, происходящих от оральной полиовакцины, мутировать и приобретать нейровирулентность дикого полиовируса и их свойства в плане передачи. Ввиду этой хорошо документированной "способности к реверсии", постоянное регулярное использование ОПВ в конечном счете несовместимо с ликвидацией полиомиелита.

Прекращение использования ОПВ после ликвидации полиомиелита. С 2000 года консультативные комитеты ВОЗ анализировали риски продолжающегося использования ОПВ после ликвидации полиомиелита и пришли к заключению о необходимости прекратить регулярное использование ОПВ во всем мире после прекращения передачи дикого полиовируса, пока иммунитет среди населения и чувствительность эпиднадзора будут оставаться высокими. Чтобы снизить риски, связанные с прекращением использования ОПВ, надлежит выполнить 6

предварительных условий: (i) подтверждение пресечения передачи дикого полиовируса в мировом масштабе и надлежащее биосодерживание диких полиовирусов; (ii) поддержание глобального потенциала в области эпиднадзора и уведомления; (iii) создание глобального запаса моновалентных ОПВ и глобального механизма реагирования; (iv) соблюдение требований в отношении ИПВ в странах, сохраняющих полиовирус для исследований и/или производства вакцин; (v) синхронизация прекращения использования ОПВ в мировом масштабе и (vi) надлежащее биосодерживание полиовирусов Сэбина. Имеются подробности о положении дел с каждым из этих предварительных условий (www.polioeradication.org).

Последствия высвобождения/внесения полиовируса после прекращения использования ОПВ. В докладе, подготовленном по поручению ВОЗ, была проанализирована информация о потенциальных последствиях высвобождения или повторного внесения полиовируса в различных условиях, прогнозируемых на период после прекращения использования ОПВ (на основе доходов, санитарных условий и климата). К числу главных факторов, которые будут влиять на последующую передачу, относятся характер вируса (дикий, сходный с вирусом Сэбина, полиовирус вакцинного происхождения), состояние иммунитета населения, а также климат и санитария. Как следует из этой оценки, наибольший риск для возобновления передачи полиовируса после его высвобождения или повторного внесения, независимо от характера этого вируса, существует при низких доходах, низком уровне гигиены и в тропическом климате. В этих условиях полиовирусная инфекция проявляется в максимальной степени и пресечение передачи дикого полиовируса наиболее затруднено. От этих данных, имеющих последствия для международной биобезопасности, зависит выбор местоположения лабораторий или производств ИПВ.

Снижение риска полиомиелита в период прекращения использования ОПВ
После прекращения использования ОПВ риск возникновения циркулирующего полиовируса вакцинного происхождения будет сохраняться в течение 3-5 лет. Кроме того, редкие случаи бактерионосительства с выделением полиовируса вакцинного происхождения среди лиц с иммунодефицитом (iVDPV) будут представлять риск повторного внесения полиовируса. Другие риски (высвобождение с объекта хранения полиовирусов) зависят от качества сдерживания. Последствия такого высвобождения будут определяться характером полиовируса, иммунитетом населения и окружающей средой.

От стран, в которых полиовирусы не производятся, не хранятся или не используются (в эту группу будет входить значительное большинство стран), исходит минимальный риск для международной биобезопасности. Страны, хранящие и использующие полиовирусы в исследовательских лабораториях или осуществляющие широкомасштабную амплификацию полиовирусов в целях производства ИПВ, представляют реальный и более значительный риск для международной биобезопасности. В этой второй категории риски определяются

также на основе оценки последствий. В группу стран, производящих ИПВ (по состоянию на 2005 г.) входят Бельгия, Канада, Дания, Франция и Нидерланды.

Для снижения риска неумышленного высвобождения или повторного внесения полиовирусов в человеческие популяции глобальным планом действий ВОЗ предлагаются следующие стратегии сокращения и управления рисками: (i) сокращение до абсолютного минимума числа объектов, хранящих и обращающихся с полиовирусами и/или производящих их амплификацию; (ii) ограничение этих объектов странами, регулярно проводящими ИПВ-вакцинацию детей, обеспечивающую достаточный охват, чтобы предотвратить передачу полиомиелита; (iii) осуществление биосдерживания на высоком уровне; (iv) замена полиовирусов дикого типа вирусами Сэбина во всех процессах и процедурах и (v) поддержание иммунитета среди всех сотрудников лабораторий, всех занятых на производстве и населения в целом.

Производство ИПВ Сэбина. ВОЗ находится в процессе оценки возможностей для замены штаммов дикого полиовируса штаммами Сэбина для целей производства ИПВ. В рамках оценки последствий изучаются риски высвобождения полиовируса в различных географических регионах, особенно в тропических регионах с низким социально-экономическим уровнем во многих развивающихся странах. Любое предлагаемое местоположение нового производства ИПВ должно сначала подвергнуться полномасштабной оценке на предмет потенциальных последствий неумышленного высвобождения полиовирусов, чтобы определить, в какой степени это будет угрожать международной биобезопасности. В случае положительного результата этой оценки последствий и при наличии возможности использовать ИПВ Сэбина, все новые производители с самого начала должны производить ИПВ на основе штаммов Сэбина (то есть ИПВ-С). Существующим производителям следует оценить осуществимость перехода на ИПВ-С в долгосрочной перспективе, особенно по мере снижения иммунитета мирового населения после прекращения использования ОПВ. ИПВ-С приведет к сокращению рисков, но не устранил их, и требования в отношении управления рисками (сохранение регулярной ИПВ-иммунизации и иммунизации лиц, занятых на производстве) должны быть одинаковыми для обеих ИПВ (ИПВ-С и ИПВ).

Обращение с полиовирусами и их хранение. Руководящие указания по биосдерживанию будут служить конкретным руководством по управлению рисками для лабораторий и производств ИПВ, предназначенным свести к минимуму и управлять риском неумышленной экспозиции производственного персонала и передачи вируса тесно контактирующим лицам.

Требования в отношении вакцинации

После прекращения использования ОПВ у стран будет два варианта долгосрочной политики проведения регулярной иммунизации против полиомиелита: либо полностью прекратить полиовакцинацию, либо перейти на ИПВ. Третий часто предлагаемый вариант – разработка новой вакцины – является на сегодняшний день лишь теоретической возможностью. Продолжение использования ОПВ,

отдельно или в комбинации с ИПВ, не осуществимо, поскольку это всегда может привести к возобновлению передачи полиовируса в мировом масштабе и свести на нет достижения в области ликвидации полиомиелита. Исходя из тщательного моделирования и анализа экономической эффективности, этому также могут сопутствовать самые высокие ожидаемые показатели таких случаев из всех 3 изучаемых сценариев (продолжение регулярного использования ОПВ, переход на ИПВ во всем мире или прекращение вакцинации против полиомиелита) в период после прекращения использования ОПВ в силу четкого понимания бремени вспышек, связанных с вакцинным паралитическим полиомиелитом (VAPP), бактерионосительством с выделением полиовируса вакцинного происхождения среди лиц с иммунодефицитом (iVDPV) и циркулирующим полиовирусом вакцинного происхождения (CVDPV).

Страны, относимые к группе риска, которые не сохраняют полиовирус. Такие страны могут предпочесть снизить до национально приемлемого уровня последствия высвобождения или повторного внесения полиовируса из другой страны, если это произойдет, стимулируя или поддерживая базовый иммунитет населения (а не высокий иммунитет в самом раннем возрасте), а также используя график, предусматривающий прием 2 доз ИПВ примерно со 6-месячным интервалом (начиная, самое раннее, в возрасте 14 недель), чтобы стимулировать иммунитет. В качестве альтернативы, некоторые из этих стран могут ввести или сохранить графики применения 3-4 доз ИПВ, начиная, самое раннее, в 6-недельном возрасте.

Страны, сохраняющие полиовирус. Такие страны должны достичь и поддерживать высокий иммунитет среди населения (охват >90%) против полиомиелита с возможно более раннего возраста, используя стандартные или сопоставимые схемы вакцинации тремя или четырьмя дозами ИПВ: дозы вводятся в возрасте 2, 4 и 6 месяцев (схема из 3 доз) или дозы вводятся в возрасте 6, 10 и 14 недель с бустерной дозой, которая вводится, по крайней мере, с 6-месячным интервалом (схема из 4 доз на основе схемы ВОЗ/Расширенной программы иммунизации). Для поддержания долгосрочного иммунитета против полиовирусов необходима также дошкольная бустерная доза ИПВ. Эти схемы обеспечат иммунитет на раннем этапе жизни и позволят поддерживать высокий иммунитет среди населения. Кроме того, такие страны должны обеспечить 100-процентный иммунитет среди лиц, работающих или обращающихся с полиовирусами, или непосредственно соприкасающихся с ними лиц. Поскольку с вирусами работают взрослые трудоспособного возраста, требованиями также предусматривается проведение индивидуальной вакцинации и подтверждение иммунитета с помощью лабораторного тестирования.

Вопросы программы

Вопросы программы подробно рассматриваются в установочной записке по ИПВ³. Настоящее дополнение уточняет или расширяет существующие руководящие принципы.

Существует несколько вариантов введения ИПВ, в том числе: (i) использование комбинированных вакцин, содержащих ИПВ в качестве одного из антигенов, что влечет дополнительные расходы; (ii) введение отдельной дозы ИПВ и (iii) возможное использование в будущем дробных доз ИПВ, вводимых внутривенно (например, 0,1 мл или 1/5 от полной дозы ИПВ). В настоящее время ВОЗ проводит оценку сероконверсии после использования дробных доз. Этот вариант может оказаться более экономичным, особенно если ИПВ вводить отдельно по схеме из 2 доз.

Расходы на программу. Включение ИПВ в существующие программы вакцинации потребует тщательного рассмотрения всей программы регулярной иммунизации, особенно существующих комбинированных вакцин, элемента коклюша в таких вакцинах и используемого консерванта; эти 3 фактора могут существенно влиять на штучную цену одной дозы, которая является, в принципе, основным затратным фактором. Необходимо будет оценить возможности холодовых цепей и, в соответствующем случае, расширить их. Использование комбинированных вакцин с ИПВ потребует дополнительных мощностей холодовых цепей, так как подобные продукты доступны сегодня лишь в одноразовых дозах. Противококлюшный компонент в составе вакцин, используемых в рамках национальных схем иммунизации, может стать основным фактором, определяющим стоимость внедрения ИПВ. Противококлюшная вакцина производится многими странами, обычно с токсоидами дифтерита и столбняка, в виде вакцины от дифтерита-столбняка-коклюша для многократного приема на основе препарата из целых клеток коклюша. Большинство комбинированных продуктов с ИПВ формулируются сегодня с ацеллюлярными компонентами коклюша.

Варианты производства и закупки ИПВ. ЮНИСЕФ недавно провел обследование производителей ИПВ и сообщил, что в зависимости от допущений (и сроков развертывания) ИПВ в достаточных количествах может быть произведена для удовлетворения мировых потребностей при большинстве сценариев.

У стран, которым потребуется проводить иммунизацию с помощью ИПВ после прекращения использования ОПВ, будут следующие варианты закупок: (i) закупать на международных рынках; (ii) закупать ИПВ без упаковки на международных рынках и составлять смесь и фасовать в стране (для этого потребуются обеспечение и контроль качества, а также функционирующий национальный регулятивный орган) и (iii) производить на месте, чему будут сопутствовать самые строгие требования в отношении биосдерживания и иммунитета населения.

³ Такая схема использовалась в 1980-е годы в Сенегале и продемонстрировала высокую эффективность (~90% против паралитического заболевания). Кроме того, данные по иммуногенности имеются в других странах, изучающих схемы из 2 дозировок.

Предполагаемые охват, расходы и вмененные издержки. Чтобы принимать более информированное решение по политике в отношении регулярной иммунизации после прекращения использования ОПВ, странам, возможно, потребуется провести конкретный страновой анализ затрат-выгод. Другими важными вопросами (помимо вышеуказанных), влияющими на принятие решения о внедрении ИПВ, являются: (i) ожидаемый охват вакцинацией с использованием ИПВ (который, вероятно, будет аналогичен охвату вакциной от дифтерита-столбняка-коклюша-3 или охвату противокклюшной вакциной в случае использования графика из двух доз ИПВ); (ii) прогнозируемая стоимость ИПВ (и наличие финансирования); (iii) вмененные издержки использования ИПВ (вместо использования средств на других приоритетных направлениях здравоохранения, например в борьбе с ВИЧ, малярией и туберкулезом) и (iv) оперативные последствия включения ИПВ в устоявшийся национальный график иммунизации. Крайне маловероятно, что низкий охват ИПВ (<80%) в развивающихся тропических странах с высокой полиовирусной инфекцией предотвратит вспышки полиомиелита в случае высвобождения или повторного внесения дикого полиовируса или окажет поддающееся измерению воздействие на передачу полиовируса (однако это смягчит воздействие эпидемической передачи на бремя паралитического заболевания).

Позиция ВОЗ относительно ИПВ после прекращения использования ОПВ

Проведя оценку рисков и преимуществ продолжения вакцинации против полиомиелита после его ликвидации, ВОЗ не будет рекомендовать политику всеобщей ИПВ-иммунизации кроме как в странах, представляющих международную биоопасность, поскольку они сохраняют дикие вирусы или вирусы Сэбина или полиовирусы вакцинного происхождения, и в примыкающих регионах, однако она будет и далее способствовать принятию решений, рассчитанных на конкретные страны. Некоторые промышленно развитые страны уже приняли решение продолжить или инициировать ИПВ-иммунизацию по соображениям безопасности или по иным причинам, связанным с национальными интересами. Для продолжения иммунизации необходим постоянный выпуск ИПВ. Страны, хранящие и обращающиеся с полиовирусами или производящие их амплификацию, представляют международный риск для биобезопасности в плане высвобождения или повторного внесения полиовируса.

Страны, сохраняющие полиовирус для использования в процессе производства ИПВ и на объектах, занимающихся изучением полиовирусов, должны соблюдать все требования в отношении сдерживания и проводить регулярную ИПВ-вакцинацию для поддержания надлежащего иммунитета среди населения. ВОЗ рекомендует с позиций обеспечения международной биобезопасности, чтобы такие страны достигли и поддерживали очень высокий уровень иммунитета среди населения, осуществляя программу регулярной ИПВ-иммунизации детей с применением бустерной дозы в дошкольном возрасте, чтобы стимулировать высокий иммунитет среди населения против полиовирусов (достичь охвата >90%).

У стран, не сохраняющих полиовирус, будет вариант прекратить вакцинацию против полиомиелита и использовать запас ВОЗ и ее возможности реагирования,

чтобы контролировать любое высвобождение или повторное внесение полиовируса после прекращения использования ОПВ. Эти страны представляют минимальный для международной биобезопасности риск внесения полиовируса и не будут обязаны поддерживать иммунитет населения против полиомиелита после прекращения использования ОПВ. ВОЗ подготовила для лиц, формулирующих национальную политику в странах, использующих ОПВ, основы⁴ для облегчения национального процесса принятия решений, в которых излагаются в общих чертах предварительные условия прекращения использования ОПВ и отражены текущие представления о запасе и потенциале реагирования. Проводится анализ существующих моделей управления международными запасами вакцин на предмет принятия окончательных решений относительно управления запасом моновалентной ОПВ после того, как будет прекращено использование ОПВ.

Страны, не сохранившие полиовирус, однако полагающие, что они подвергаются риску высвобождения или повторного внесения полиовируса в связи с близко расположенными объектами с вирусами в соседних странах, обеспокоенностью по поводу их умышленного использования или желанием дополнительно минимизировать последствия такого высвобождения, могут принять решение внедрить ИПВ.

В соответствующих случаях ВОЗ будет пересматривать это дополнение к установочной записке по ИПВ, отражая самые последние данные по программам и научные данные.

⁴ Cessation of routine oral polio vaccine (OPV) use after global polio eradication. Framework for national policy matters in OPV-using countries. Geneva, World Health Organization, 2005 (WHO/POL/05.02)