

Вакцины против холеры

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 в первую очередь касаются использования вакцин в рамках крупномасштабных программ иммунизации, они 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 в ВОЗ и вне организации, а с 2006 г. их рассмотрение и одобрение осуществляются Стратегической консультативной группой экспертов ВОЗ по иммунизации (СКГЭ). Эти документы предназначены, главным образом, для использования национальными работниками общественного здравоохранения и руководителями программ иммунизации. Однако они могут представлять интерес и для международных финансирующих агентств, производителей вакцин, медицинской общественности, научных изданий и населения.

Этот документ заменяет документ по позиции относительно холерных вакцин опубликованный в Ежеженедельном эпидемиологическом бюллетене в апреле 2001 г. Рекомендации ВОЗ относительно борьбы с холерой, включающие лечение случаев холеры, мероприятия санитарного характера и касающиеся обработки водоемов и мобилизацию общественности, остаются без изменений. В сносках имеется ограниченный список основных справочных документов; их резюме, а также более полный список библиографии можно найти на сайте <http://www.who.int/immunization/documents/positionpapers/en/index.html>.

Общие сведения

Эпидемиология

Холера – диарейное заболевание, быстро приводящее к дегидратации, вызывается токсигенными серогруппами (O1 и менее часто встречающейся O139) *Vibrio cholerae*. Только человек является известным источником *V. Cholerae*, а болезнь распространяется, в основном, путем фекального загрязнения воды и продуктов питания. Непосредственная передача инфекции от человека к человеку является редкой. Холера – это болезнь «бедноты», тесно связанная с плохими санитарными условиями и нехваткой чистой питьевой воды. Бремя болезни характеризуется как эндемичностью, так и возникновением эпидемий. Эндемичная холера рецидивирует во времени и пространстве, тогда как эпидемическая холера проявляется непредсказуемо по отношению к составляющим, выше указанным. Холера эндемична в Южной и Юго-восточной Азии и в Африке, но может также там вызывать большие вспышки. Исторически опустошительные вспышки холеры вызывали миллионы заболеваний и сотни тысяч смертельных исходов.

Маленькие дети, живущие в эндемичных районах, наиболее часто подвергаются заболеванию, но могут страдать и все возрастные группы. В недавние годы проводился когортный эпиднадзор за холерой в отдельных районах трущоб Калькутты, Индия, в Бейре, Мозамбик, и Северной Джакарте, Индонезия¹. Среди детей в возрасте от 2 до 4 лет уровень годовой заболеваемости в Бейре был 8,8/1000, в Калькутте – 6,2/1000, а в Северной Джакарте – 1,2/1000. Хотя эти уровни были в 2-4 раза выше, чем таковые среди всего населения, среди детей моложе 2 лет был самый высокий уровень заболеваемости (8,6/1000 в Калькутте и 3,2/1000 в Северной Джакарте). Только *V. cholerae* O1 был найден в этих местах.

Вызывают озабоченность возрастающее число и частота больших вспышек холеры. В большинстве пораженных стран показатель летальности меньше 5%, но в некоторых местах он может достигать 50% в течение вспышек среди наиболее уязвимых групп населения².

Недавно медленно текущие вспышки холеры наблюдались в Анголе, Эфиопии, Сомали, Судане и Северном Вьетнаме. Эпидемия в Зимбабве продолжалась почти год, и холера распространилась по всей стране, а также и в соседние страны – Замбию и Южную Африку. На конец июля 2009 г. было зарегистрировано более 98000 случаев и 4000 смертельных исходов. В последние 3 года ежегодные глобальные цифры, представленные в ВОЗ, составили 178000-237000 случаев холеры и 4000-6300 смертельных исходов. Однако, отчасти из-за проблем, связанных с эпиднадзором, но также из-за боязни экономических и социальных последствий, заболеваемость и смертность от холеры, вероятно, в значительной степени регистрируются неполно². В действительности глобальное бремя болезни оценивается в 3-5 миллионов случаев и 100000-130000 смертельных исходов ежегодно^{2,3,4}.

Озабоченность относительно холеры была связана с появлением новых, вероятно, более вирулентных штаммов *V. cholerae* O1, которые в настоящее время преобладают на территориях Африки и Азии, а также непредсказуемым появлением и распространением штаммов, устойчивых к антибиотикам. Кроме того, имеются предпосылки для роста числа вспышек холеры в связи с подъемом уровня моря и повышением температуры воды, так как солоноватая вода и устья рек являются естественными резервуарами *V. cholerae*.

Возбудитель болезни и заболевание

V. cholerae – это грамотрицательная палочковидная неинвазивная, в основном передающаяся через воду, бактерия. Серогруппирование базируется на полисахаридах соматического (O) антигена. Существует более 200 серогрупп *V. Cholerae*, но только 2 из них - O1 и O139 – вызывают эпидемии. Нет данных, доказывающих существование

перекрестной защитной реакции у этих 2 серогрупп. Серогруппа O1 имеет 2 биотипа: El Tor и классический биотип. Оба эти биотипа могут быть далее классифицированы как серотип Огава и серотип Инаба⁵. В сравнении с классическими штаммами, El Tor сохраняется дольше в окружающей среде, вызывает больше случаев бессимптомного течения заболевания и более обильно выделяется с фекалиями, даже у больных с бессимптомным течением заболевания. Хотя считается, что классические штаммы были причиной предыдущих 6 пандемий, El Tor является причиной седьмой пандемии, которая началась в 1961 г. и продолжается в настоящее время.

В 1992 г. новый штамм вызвал интенсивные эпидемии в Бангладеш и Индии, а впоследствии и других частях Южной Азии. Этот штамм (*V. cholerae* O139 Bengal) является генетическим дериватом биотипа El Tor, в котором биосинтетические гены O1 замещены биосинтетическими генами O139. Распространение серогруппы O139 ограничено Азией, и на протяжении лет заболеваемость в большинстве территорий Азии снижалась, кроме нескольких стран, например таких, как Китай и Таиланд. Серогруппа O139 ответственна в настоящее время за 2-9% случаев в Бангладеш⁶. В 1992 г. появился другой вариант El Tor, который имеет генетическую основу биотипа El Tor, но продуцирует холерный токсин, ранее продуцируемый лишь классическими штаммами. Этот новый описанный вариант El Tor заменил исходный штамм El Tor в нескольких территориях Азии и Африки^{7,8}. Эти новые варианты штаммов ассоциируются с более острым заболеванием, что может привести к более высокой летальности при отсутствии адекватного лечения⁹.

После проникновения через слизистую оболочку *V. Cholerae* образует колонии в эпителиальных клетках кишечника. Холерный токсин, который выделяется токсикогенными *V. Cholerae* O1 или O139, поражает тонкий кишечник. Токсин связывается со специфическим рецептором – ганглиозидом GM-1. Связующий субъонит (B) токсина присоединяется к GM-1 и выделяет активный (A) субъонит, который проникает в клетки хозяина. Такая активация приводит к массивной потере внутрисосудистой и экстрацеллюлярной жидкости и электролитов – особенно натрия, калия и бикарбоната – со стулом и рвотными массами. Устойчивость к первому ряду антибиотиков (тетрациклину и доксициклину), а также множественная устойчивость к лекарственным препаратам наблюдаются часто и ассоциируются с более острым заболеванием и более высоким уровнем повторного инфицирования¹⁰. Штаммы *V. Cholerae* могут терять свою устойчивость по прошествии какого-то времени.

В большинстве случаев холера характеризуется острой, водянистой, профузной диареей в течение одного или нескольких дней. В тяжелой форме холера известна как инфекционное заболевание, наиболее быстро приводящее к смерти. В пределах 3-4 часов с начала появления симптомов у ранее здорового пациента может развиться острая дегидратация, и при отсутствии лечения он может погибнуть в течение 24 часов. Известно, что лица с нулевой группой крови особо подвержены тяжелому течению холеры.

Обычно диагноз холеры ставится на основании выделения возбудителя при исследовании стула заболевшего. Реакция гемагглютинации со специфической антисывороткой используется для подтверждения диагноза. Дегидратация легкой и средней степени лечится применением простого раствора для оральной регидратации, содержащего соли и глюкозу; рисовые оральные регидратационные соли и слабые осмотические растворы в настоящее время не рекомендуются¹¹. В тяжелых случаях требуется активная внутривенная регидратационная терапия (предпочтительно лактатным раствором Рингера). Хотя регидратация может сохранить жизнь, она не влияет на причину болезни или ее распространение. Антибиотики являются компонентом лечения тяжелых случаев холеры, но в них нет нужды в случаях легкого течения болезни, и они противопоказаны для профилактики. Чувствительность к антибиотикам должна быть выявлена на изолятах для определения терапии в течение вспышки.

Вакцины против холеры и вакцинация

Имеется два типа оральных вакцин против холеры: (1) Dukoral и (2) Shanchol и mORCVAX. Последние две вакцины идентичны в отношении штаммов, но созданы разными производителями с использованием разных методов.

Живая аттенуированная оральная однодозовая вакцина (CVD 103-HgR) более не производится¹². Инъекционная вакцина производится из инактивированных фенолом штаммов *V. Cholerae* и все еще выпускается в нескольких странах; использование этой вакцины ВОЗ не рекомендует из-за ограниченной эффективности и короткой продолжительности защиты⁴.

Dukoral (WC-rBS)

Вакцина Dukoral была разработана в Швеции и впервые лицензирована в 1991 г. Она лицензирована в более чем 60 странах и, в первую очередь, предназначена для путешествующих лиц и применения в эндемичных районах. Однако она использовалась также в критических ситуациях в Индонезии, Судане и Уганде и в демонстрационных проектах в эндемичных районах Мозамбика. Dukoral – это моновалентная вакцина, созданная на основе цельноклеточного (WC) убитого формалином и нагреванием *V. cholerae* O1 (классического и El Tor, Инаба и Огава биотипов) и рекомбинантного субъонита холерного токсина (B). Субъонит B холерного токсина в оригинале был получен химически (WC-BS), но в настоящее время его получают с использованием рекомбинантной технологии (WC-rBS). BS и rBS практически идентичны с точки зрения иммунного ответа. Для предотвращения разрушения субъонита B холерного токсина кислотой желудочного сока вакцина должна использоваться с бикарбонатным буфером. Вакцина производится в трехмиллилитровых однодозовых флаконах вместе с бикарбонатным буфером (шипучие гранулы в матерчатом конверте). Вакцина и буфер смешиваются с 150 мл воды (хлорированной или нет) для применения среди лиц в возрасте старше 5 лет и в 75 мл воды для детей в возрасте от 2 до 5 лет. Срок годности вакцины 3 года при температуре 2-8°C, она остается активной при температуре 37°C в течение одного месяца.

Календарь прививок и введение

Согласно рекомендации производителя, первичная иммунизация состоит из двух оральных доз, вводимых с интервалом 7 или более дней (но не более 6 недель) взрослым и детям в возрасте 6 лет и старше. Дети в возрасте от 2 до 5 лет должны получить 3 дозы с интервалом 7 или более дней (но не более 6 недель). Прием пищи и жидкости необходимо избегать в течение часа до и после вакцинации. Если интервал между дозами первичной иммунизации превышает 6 недель, первичную иммунизацию необходимо начать заново. Защитный эффект можно ожидать приблизительно через неделю после последней календарной дозы.

При условии наличия риска инфицирования *V. Cholerae* производителем рекомендуется 1 бустерная доза вакцины через 2 года для взрослых и детей в возрасте 6 лет и старше. Если интервал между первичной серией прививок и бустерной иммунизацией превышает 2 года, первичная иммунизация должна быть повторена. Для детей в возрасте от 2 до 5 лет 1 бустерная доза рекомендуется каждые 6 месяцев, и если интервал между первичной иммунизацией и бустерной дозой превышает 6 месяцев, необходимо повторить первичную иммунизацию.

Вакцина Dukoral не лицензирована для детей в возрасте младше 2 лет.

Безопасность вакцины

4 доклинических исследования и постмаркетинговый эпиднадзор продемонстрировали, что вакцина Dukoral имеет хорошую характеристику в отношении безопасности, что было также выявлено при ее применении при беременности и среди ВИЧ-инфицированных и других лиц с нарушениями иммунитета. При клинических испытаниях, в которых участвовало около 240000 человек, побочных проявлений среди привитых было в целом не больше, чем среди лиц, получивших плацебо. Побочные проявления, представляющие собой, в первую очередь, абдоминальный дискомфорт, боли или диарею, относились, в основном, к использованию буферного раствора обеими группами. Только 63 побочных реакций ассоциировались с более 1000000 доз вакцины, проданных в скандинавских странах в течение 1992-2003 гг.¹³

Иммуногенность, клиническая действенность и эффективность и продолжительность защиты

Вакцина Dukoral стимулирует выработку как антибактериальных, так и антитоксигенных антител, включая антитела класса иммуноглобулина А, вырабатываемых в кишечнике. Вакцина прошла испытания в Бангладеш и Перу на доклиническую действенность двойным слепым методом выборки контроль-плацебо.

Испытание в Матлабе, Бангладеш¹⁴, проводилось с привлечением 62285 детей в возрасте от 2 до 15 лет и женщин в возрасте 16 лет и старше. В период проведения испытания среди населения циркулировали классический штамм холеры и El Tor. Через 4-6 месяцев после иммунизации вакциной WC-BS протективная действенность против комбинации холеры классической и El Tor среди привитых в возрасте старше 2 лет была 85% (при доверительном интервале (ДИ) 95%, 56-95%), которая снизилась до 62% (при ДИ 95%, 46-74%) через год наблюдения. В течение второго и третьего года наблюдения соответствующая протективная действенность была соответственно 58% (при ДИ 95%, 40-71%) и 18% (при ДИ 95%, 21-44%). Кумулятивная действенность 2 доз через 3 года была 51% (при ДИ 95%, 40-60%) против El Tor и классической холеры вместе; этот показатель был слегка ниже против холеры El Tor, чем против классической холеры.

Результаты испытания в Матлабе значительно отличаются между группами детей младшего возраста, детей старшего возраста и взрослыми. Среди детей в возрасте от 2 до 5 лет уровень защиты против холеры классической и El Tor вместе был 100% (при ДИ 95%, 80-100%) через 4-6 месяцев после вакцинации; этот показатель снизился до 38% (при ДИ 95%, 1-62%) в конце первого года наблюдения и до 47% (при ДИ 95%, 4-71%) в течение 2 года и до 0% позднее. Протективная действенность среди лиц в возрасте старше 5 лет была 78% (при ДИ 95%, 61-87%) через год и 63% (при ДИ 95%, 41-77%) в течение 2 года после иммунизации. Две дозы вакцины WC-BS вызывали такую же защиту, как 3 дозы среди лиц в возрасте 6 лет и старше^{14,15}. В течение первого года проведения эпиднадзора в Матлабе вакцинированные сделали на 26% меньше посещений лечебных центров по поводу диареи любого происхождения, и среди них смертность от диареи любой этиологии была на 26% ниже¹⁶.

Изучение действенности вакцины Dukoral, аналогичное испытанию в Матлабе, было проведено в Перу в течение эпидемии холеры в 90-е годы прошлого века. Вакцина вызывала защиту против холеры El Tor у 86% призывников в армию в возрасте от 16 до 45 лет в течение первых 4-5 месяцев после вакцинации¹⁷.

При испытании в предместьях Лимы вакцина не продемонстрировала защиту в течение первого года среди всех возрастных групп после введения 2 доз, но исследование подверглось критике из-за недостатка требовательности в течение периода наблюдения¹⁸. После бустерной дозы, которая вводилась через 10 месяцев после первичной серии прививок, вакцина вызывала защиту у 61% (при ДИ 95%, 28-79%) лиц против холеры в течение второго года и у 82% (при ДИ 95%, 27-96%) против холеры, случаи которой требовали госпитализации¹⁹.

В течение 2003-2004 гг. эффективность вакцины Dukoral изучалась в Бейре, Мозамбик, в районе, где холера эндемична и где высокая пораженность ВИЧ-инфекцией²⁰. Это исследование случай-контроль включало 4 контроля по соседству как по возрасту, так и по полу для каждого из 43 культурально подтвержденных случаев; эффективность вакцины через 1-6 месяцев после вакцинации была 84% (при ДИ 95%, 43-95%) среди лиц, получивших 2 дозы²¹, 78% (при ДИ 95%, 39-92%) среди лиц, получивших 1 или 2 дозы; 82% (при ДИ 95%, 19-98%) среди детей в возрасте от 2 до 4 лет, получивших 1 или 2 дозы, и 67% (при ДИ 95%, 16-86%) среди лиц в возрасте 5 лет и старше, получивших 1 или 2 дозы. Более того, поскольку штамм El Tor *V. cholerae* O1, который выделяет классический холерный токсин,

был выявлен во всех случаях в этом месте, результаты продемонстрировали, что вакцина Dukoral защищает от этого важного варианта El Tor. Другое изучение эффективности, которое также дает полезную информацию относительно социально-экономических и поведенческих аспектов вакцинации этим препаратом, продолжается в Занзибаре.

Действенность и эффективность вакцины Dukoral против инфекции, вызываемой энтеропатогенной кишечной палочкой (ЕТЕС)

Холерный токсин В структурно и функционально подобен термолabileльному токсину ЕТЕС, и эти 2 токсина обладают перекрестной иммунореактогенностью. Поэтому вакцины, вызывающие иммунитет против термолabileльного токсина, должны вызывать определенную защиту против ЕТЕС. В ряде исследований, связанных с вакциной Dukoral, была продемонстрирована перекрестная защита против этого возбудителя. Так, при испытании в Матлабе защита против инфекции, вызываемой ЕТЕС, составляла 67% и 86% в течение первых 3 месяцев после вакцинации против тяжелых форм этой инфекции, сопровождаемой дегидратацией¹⁴. Аналогично, при обследовании лиц, путешествовавших в эндемичные в отношении холеры страны, у 52% из них была выявлена краткосрочная защита против диареи, вызываемой ЕТЕС; протективная действенность против комбинации ЕТЕС и других возбудителей была 71%^{22,23}.

Вакцины Shanchol и mORCVAX

Схожие между собой бивалентные оральные вакцины против холеры Shanchol и mORCVAX созданы на основе серогрупп O1 и O139. В отличие от вакцины Dukoral, эти вакцины не содержат субъонит бактериального токсина В и поэтому не будут вызывать защиту против ЕТЕС.

Вакцина ORCVAX впервые была лицензирована во Вьетнаме в 1997 г. С 1998 по 2009 г. более 20 миллионов доз этой вакцины было назначено детям в районах Вьетнама высокого риска. Таким образом, ORCVAX стала первой оральной вакциной, впервые использованной среди населения эндемичной территории. В сотрудничестве с Международным институтом вакцин в Корее вакцина ORCVAX была значительно изменена в 2004 г. в плане ее содержания, для того чтобы соответствовать требованиям ВОЗ и надлежащей производственной практике (GMP)²⁴. Это включало замену высоко токсигенного штамма двумя штаммами *V. Cholerae*, содержащимися в оригинальной шведской вакцине, и увеличение вдвое количества липополисахаридного антигена. После успешно завершенной фазы II испытаний в Индии и Вьетнаме эта вакцина была лицензирована в 2009 г. как mORCVAX во Вьетнаме и как Shanchol в Индии; в настоящее время вакцина mORCVAX используется для удовлетворения внутренних нужд во Вьетнаме, тогда как вакцина Shanchol будет производиться для использования в Индии и удовлетворения потребностей международного рынка¹². Shanchol производится в однодозовых флаконах, а mORCVAX в однодозовых и пятидозовых флаконах. Срок годности 2 года при температуре хранения 2-8°C.

Согласно рекомендации производителя, вакцина Shanchol должна приниматься внутрь в двух дозах с интервалом 14 дней, кроме детей в возрасте 1 года и младше. Бустерная доза рекомендуется через 2 года.

Безопасность вакцины, действенность и эффективность

Вакцины Shanchol и mORCVAX считаются безопасными²⁵⁻²⁶. Оригинальная холерная вакцина WC, включенная в испытания в Бангладеш в 1980 г., вызывала менее краткосрочную защиту от классической холеры и El Tor, чем вакцина Dukoral, но через 2 и 3 года наблюдения защита была одинаковой или лучше, чем при применении вакцины Dukoral. Модификация оригинальной вакцины была оценена через 8-10 месяцев после иммунизации в рамках открытого, контролируемого испытания, участниками которого были 334000 жителей вьетнамского города Хо; испытание проводилось во время вспышки холеры El Tor в 1992-1993 гг. Протективная действенность вакцины во всех возрастных группах после приема двух доз была 66% (при ДИ 95%, 46-79%), аналогичные результаты были получены в группе детей в возрасте от 1 года до 5 лет и в группе взрослых²⁷. Общая эффективность этой вакцины через 3-5 лет после вакцинации была 50% (при ДИ 95%, 9-63%)²⁸. После добавления штамма O139 результативность бивалентной вакцины была продемонстрирована в рамках некачественных испытаний, которые показали, что вакцина безопасна и иммуногена в отношении как инфекции O1, так и O139.

С 2006 г. фаза III испытания вакцины Shanchol с использованием двойного слепого, с применением плацебо метода кластерной выборки продолжается в районах трущоб Калькутты, Индия, в котором участвует 66900 лиц в возрасте старше 1 года. Промежуточный анализ данных, проведенный через 2 года наблюдения, показал общую протективную действенность в 67% против культурально подтвержденной холеры среди получивших 2 дозы вакцины. Было обнаружено, что вакцина вызывает защиту среди всех возрастных групп, включая детей в возрасте от 1 года до 4 лет, и ее уровень не понижался в течение второго года наблюдения¹². Наблюдение будет продолжаться 5 лет.

Особенности вакцин Dukoral, Shanchol и mORCVAX

Существующие оральные вакцины против холеры безопасны²⁹ и вызывают длительную защиту у более 50% вакцинированных, которая продолжается 2 года среди населения эндемичной территории³⁰. Вакцины Shanchol и mORCVAX вызывают более продолжительную защиту среди детей в возрасте младше 5 лет, при этом бустерной дозы вакцины каждые 6 месяцев не требуется³¹. В отличие от вакцины Dukoral, применение вакцины Shanchol не требует ни буферного раствора, ни воды, хотя последняя может употребляться. Однако в Бангладеш вакцина Dukoral демонстрировала эффективную краткосрочную защиту через 4-6 месяцев наблюдения, она также вызывает выраженную краткосрочную защиту от ЕТЕС. В отношении материально-технического обеспечения и хранения обе вакцины имеют двухдозовый календарь (для детей в возрасте от 2 до 5 лет необходимы 3 дозы вакцины Dukoral) и нуждаются в холодной цепи. При сравнении с Dukoral вакцины Shanchol и mORCVAX требуют меньше места для

хранения на складе. Отсутствие субъонита В делает производство вакцин Shanchol и mORCVAX менее дорогостоящим.

Данные о коллективном иммунитете, индуцированном вакцинами против холеры

При повторном анализе данных клинических испытаний в Бангладеш было показано, что вакцины WC и WC-rBS вызывают значительную коллективную защиту, в том числе среди детей, слишком малолетних для вакцинации. Так, в течение первого года после вакцинации заболеваемость холерой была 1,47/1000 среди получивших плацебо, находившихся в соседстве с лицами, среди которых охват прививками превышал 51%, в то время как заболеваемость аналогичной группы была 7/1000 при охвате прививками соседствующих лиц менее 28%³². Анализ этих данных с использованием вероятностной модели передачи холеры позволил предсказать, что вакцинация только 50% населения в Матлабе привела бы к 93% снижению заболеваемости холерой среди всего населения, принимая во внимание непосредственную защиту среди вакцинированных и коллективный иммунитет среди лиц, получивших вакцину и не получивших³³. Индуцирование аналогичного коллективного иммунитета при применении вакцин Shanchol или mORCVAX считается вероятным на основе результатов применения вакцины WC в Бангладеш¹². Однако возможная коллективная защита при применении убитых оральных вакцин нуждается в изучении в других местах, так как на нее могут влиять местные эпидемиологические особенности передачи инфекции³⁴.

Экономическая эффективность и вакцинация против холеры

Большое число исследований по экономической эффективности было проведено в эндемичных районах и среди беженцев, хотя применяемые подходы варьировали в отношении моделей и методологии. Так, при некоторых исследованиях не учитывалась стоимость доставки и введения вакцины, в других не принимались во внимание уменьшившиеся расходы на лечение в результате успешно проведенной вакцинации против холеры, или наличие коллективного иммунитета, индуцированного применением вакцин. Есть нужда в изучении экономической эффективности вакцинации, когда последняя добавляется к традиционным мероприятиям против холеры, таким как проведение санитарного просвещения и улучшение санитарных условий и водоснабжения.

Самый последний и наиболее полный анализ экономической эффективности вакцинации против холеры был проведен Программой по борьбе с болезнями, наносящими наибольший ущерб здоровью. Этот анализ, основанный на специфических для конкретной территории данных, представил расчеты для 4 территорий (Бейра, Мозамбик; Калькутта, Индия; Матлаб, Бангладеш; Северная Джакарта, Индонезия). При анализе принимались во внимание следующие показатели: летальность – 1%, эффективность 2 доз вакцины Shanchol – 60% в течение 3 лет, цена одной дозы - 1,00 доллар США, стоимость доставки и введения – 0,50 доллара США в странах с низким уровнем доходов и 1,00 доллар США в странах со средним уровнем доходов. Результаты по всем местам показали, что только программа вакцинации детей в возрасте от 1 до 14 лет в Калькутте будет экономически эффективной (определяется как затраты/годы жизни, скорректированные на снижение трудоспособности [DALYs], оказавшиеся в 3 раза меньше валового национального продукта на душу населения). Однако, когда иммунный коллективный эффект вакцинации принимается во внимание, все программы во всех 4 странах будут экономически эффективны, а программы с вовлечением детей будут очень экономически эффективными в Бейре, Мозамбик (определена как затраты/DALY, оказавшиеся меньше валового национального продукта на душу населения) и экономически эффективными в Матлабе.

Разрабатываемые вакцины против холеры

Разрабатывается несколько вакцин против холеры, в основном живые аттенуированные вакцины, которые обладают потенциалом для индуцирования более длительной защиты после получения одной дозы. Однако ни одна из этих вакцин не появится на рынке в течение последующих 5 лет.

Позиция ВОЗ относительно оральных вакцин против холеры

Борьба с холерой должна быть приоритетом в местах, где инфекция эндемична. Учитывая наличие двух оральных вакцин против холеры и данные об их действенности, эффективности, их приемлемости пораженным холерой населением, возможность реализации программ, иммунизация этими вакцинами должна проводиться в сочетании с другими стратегиями по профилактике и борьбе с инфекцией в районах, где она эндемична, и должна иметься в виду в районах риска возникновения вспышек.

Вакцинация не должна срывать проведение других высоко приоритетных мероприятий по борьбе со вспышками и их предотвращению. Вакцины вызывают краткосрочный эффект, который может быть достигнут в качестве незамедлительной ответной меры на время, пока более долгосрочные мероприятия по улучшению санитарных условий и водоснабжения, требующие больших инвестиций, не будут организованы.

Хотя все возрастные группы населения уязвимы для холеры, где ресурсы ограничены, иммунизация должна быть нацелена на группы детей высокого риска, т.е. в годовалом возрасте и старше (вакцина (Shanchol или mORCVAX) или в возрасте 2 года и старше (вакцина Dukoral). (В отношении календаря прививок и введения см. рекомендации производителей).

Борьба с холерой в эндемичных районах

Было предложено следующее определение эндемии в отношении холеры: «наличие холеры, подтвержденное выделением возбудителя при посеве каловых масс, по крайней мере, в течение 3 лет из последних 5 лет». Даже в эндемичных по холере районах заболеваемость холерой может наблюдаться в виде волн, которые требуют интенсивных мероприятий со стороны органов здравоохранения. В то время как такие волны могут рассматриваться

как эндемические, с точки зрения организации здравоохранения они часто рассматриваются как эндемические вспышки холеры.

В эндемичных по холере странах вакцинация всего населения не целесообразна. Напротив, вакцинация должна быть нацелена на территории и группы населения высокого риска. Во многих эндемичных территориях дети дошкольного и школьного возраста являются целевой группой населения для вакцинации против холеры в первую очередь. Другие группы населения, которые особо уязвимы в отношении этого тяжелого заболевания и для которых вакцины не противопоказаны, могут также быть целевыми, например, беременные женщины и ВИЧ-инфицированные лица. Вакцинирование лиц более старшего возраста также должно обсуждаться в странах при наличии финансирования.

Периодически проводимые массовые кампании вакцинации, вероятно, являются наиболее практичным вариантом введения вакцин. Школы, лечебные медицинские учреждения, религиозные учреждения и другие социальные институты могут быть подходящими местами для проведения кампаний по вакцинации. Включение вакцинации против холеры в календари плановых прививок может быть альтернативной или дополнительной стратегией для массовых кампаний по вакцинации, например, для охвата детей младшего возраста между кампаниями.

Поскольку зарегистрированная продолжительность выраженной защиты при применении оральной вакцины против холеры 2 года, рекомендуется, чтобы первичная вакцинация двумя дозами сопровождалась бустерной дозой каждый второй год. В случае появления данных по долгосрочной действенности вакцин против холеры рекомендованный интервал между первичной вакцинацией и бустерной может быть увеличен.

Борьба с вспышками холеры

Основной мер по борьбе с существующей эпидемией холеры, которые должны быть реализованы, остаются: (1) проведение соответствующего лечения лиц, больных холерой, (2) осуществление мероприятий по улучшению санитарных условий и водоснабжения и (3) мобилизация местного населения.

Упреждающая вакцинация должна рассматриваться местными органами здравоохранения в плане оказания помощи в предотвращении потенциальных вспышек холеры или распространения существующей вспышки на новые территории. Завершение разработки прогностических методов оценки рисков, которые помогали бы странам определить, когда упреждающая вакцинация против холеры может быть полезна, срочно необходимо; эти методы должны появиться как можно быстрее и также быстро должны пройти полевые испытания³⁷.

Учитывая недавние большие и продолжительные вспышки холеры (например, в Анголе и Зимбабве), реактивная вакцинация может рассматриваться местными органами здравоохранения в качестве дополнительной меры по борьбе с холерой в зависимости от существующей местной инфраструктуры и детального изучения существующей и прошлой эпидемиологической ситуации и четкого определения целевой географической территории. Разработанный 3-ступенчатый метод для принятия решения в кризисной ситуации³⁸ должен ориентировать органы здравоохранения в отношении их решений по поводу того, стоит ли использовать вакцину против холеры при сложных непредвиденных обстоятельствах. Принимая во внимание ограниченный опыт проведения реактивной вакцинации против холеры, данные о возможности ее реализации и результаты вакцинации при волнообразных происходящих вспышках должны быть задокументированы и широко распространены. Упреждающая или реактивная вакцинация должна охватывать как можно больше лиц, подлежащих получению вакцины (например, дети в годовалом возрасте и старше или в возрасте 2 лет и старше, в зависимости от вакцины), и должна проводиться как можно быстрее.

Эпидемиологический надзор

Настоятельно рекомендуется организация эpidнадзора за бактериологически подтвержденными случаями холеры и его интеграция в уже существующие системы и сети эpidнадзора для оценки бремени болезни и мониторинга сезонности и результатов вакцинации и других мероприятий, проводимых среди групп населения высокого риска.

п

¹ Deen JL et al. The high burden of cholera in children: comparison of incidence from endemic areas in Asia and Africa. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2008, 2(2):e173.

² См. No 31, 2009, pp. 309-324.

³ Zuckerman JN et al. The true burden and risk of cholera: implications for prevention and control. *Lancet Infectious Diseases*, 2007, 7:521-530.

⁴ Tacket CO et al. Cholera vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit P, eds. *Vaccines*, 7th ed. Philadelphia, PA, WB Saunders Company, 2008:127-138.

⁵ The treatment of diarrhoea: a manual for physicians and other senior health workers. Geneva, World Health Organization, 2005 (WHO/CDD/SER/80.2).

⁶ Schwartz BS et al. Diarrheal epidemics in Dhaka, Bangladesh, during three consecutive floods: 1988, 1998 and 2004. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 2006, 74:1067-1073.

⁷ Nair GB et al. Cholera due to altered El Tor strains of *Vibrio cholerae* O1 in Bangladesh. *Journal of Clinical Microbiology*, 2006, 44:4211-4213.

⁸ Ansaruzzaman M et al. Genetic diversity of El Tor strains of *Vibrio cholera* O1 with hybrid traits isolated from Bangladesh and Mozambique. *International Journal of Medical Microbiology*, 2007, 297:443-449.

⁹ Siddique AK et al. El Tor cholera with severe disease: a new threat to Asia and beyond. *Epidemiology and Infection*, 2009, 14:1-6.

¹⁰ Sack DA et al. Antimicrobial resistance in shigellosis, cholera and campylobacteriosis. Geneva, World Health Organization, 2001 (WHO/CDS/SCR/DRS/2001.8).

¹¹ Sack DA et al. Cholera. *Lancet*, 2004, 363:223-233.

¹² Background paper on the integration of oral cholera vaccines into global cholera control programmes presented to the WHO SAGE in October 2009 [draft document]. Geneva, Ad-hoc vaccine working group (http://www.who.int/entity/immunization/sage/1_Background_Paper_Cholera_Vaccines_FINALdraft_13_oct_v2.pdf; acces-sed March 2010).

¹³ Holmgren J et al. Oral B-subunit killed whole-cell cholera vaccine. In: Levine MM et al, eds. *New generation vaccines*, 3rd ed. New York, Marcel Dekker, 2004:991-1014.

- ¹⁴ Clemens JD et al. Field trial of oral cholera vaccines in Bangladesh: results from three-year follow-up. *Lancet*, 1990, 335:270-273 .
- ¹⁵ Van Loon FPL et al. Field trial of inactivated cholera vaccines in Bangladesh: results from 5 years of follow-up. *Vaccine*, 1996, 14:162-166.
- ¹⁶ Clemens JD et al. Impact of B subunit killed whole-cell and killed whole-cell-only oral vaccines against cholera upon treated diarrhoeal illness and mortality in an area endemic for cholera. *Lancet*, 1988, 331:1375-1379.
- ¹⁷ Sanchez JL et al. Protective efficacy of oral whole-cell/recombinant-B-subunit cholera vaccine in Peruvian military recruits. *Lancet*, 1994, 344:1273-1276.
- ¹⁸ Clemens JD et al. Misleading negative findings in a field trial of killed, oral cholera vaccine in Peru. *Journal of Infectious Diseases*, 2001,183:1306-1308.
- ¹⁹ Taylor DN et al. Two-year study of the protective efficacy of the oral whole-cell plus recombinant B subunit cholera vaccine in Peru. *Journal of Infectious Diseases*, 2000; 181:1667-1673.
- ²⁰ Lucas ME et al. Effectiveness of mass oral cholera vaccination in Beira, Mozambique. *New England Journal of Medicine*, 2005, 352:757-767.
- ²¹ Most of those in the group classified as receiving 1 or 2 doses had actually received 2 doses, hence they had a similar level of protection as those in the group that received 2 doses.
- ²² Peltola H et al. Prevention of travellers' diarrhoea by oral B- subunit/whole-cell cholera vaccine. *Lancet*, 1991, 338:1285-1289.
- ²³ Hill DR et al. Oral cholera vaccines: use in clinical practice. *Lancet Infectious Diseases*, 2007, 7:361-373.
- ²⁴ Guidelines for the production and control of inactivated oral cholera vaccines. Geneva, World Health Organization, 2004 (WHO Technical report series 924) (Annex 3). (Also available from <http://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/cholera/en/index.html>.)
- ²⁵ Anh DD et al. Safety and immunogenicity of a reformulated Vietnamese bivalent killed, whole-cell, oral cholera vaccine in adults. *Vaccine*, 2007, 25:1149-1155.
- ²⁶ Mahalanabis D et al. A randomized, placebo controlled trial of the bivalent killed, whole-cell, oral cholera vaccine in adults and children in a cholera endemic area in Kolkata, India. *PLoS One*, 2008, 3(6):e2323.
- ²⁷ Trach DD et al. Field trial of a locally produced, killed, oral cholera vaccine in Vietnam. *Lancet*, 1997, 349:231-235.
- ²⁸ Thiem VD et al. Long-term effectiveness against cholera of oral killed whole-cell vaccine produced in Vietnam. *Vaccine*, 2006, 24:4297-4303.
- ²⁹ Grading table I (safety) with key references. Conclusion: currently licensed cholera vaccines are safe in all groups aged >1 year; for Dukoral, in all groups aged >2 years (high level of scientific evidence). Available from http://www.who.int/immunization/cholera_grad_safety.pdf
- ³⁰ Grading table II (effectiveness). Conclusion: currently licensed cholera vaccines offer significant protection against cholera during the first 2 years after vaccination (high level of scientific evidence). Available from http://www.who.int/immunization/cholera_grad_effectiveness.pdf
- ³¹ Grading table II (duration of protection). Conclusion: although the duration of protection of licensed cholera vaccines varies with factors such as age at vaccination and biotype of prevailing *V. cholerae*, protection levels of >50% are not generally maintained for >2 years after vaccination (moderate level of scientific evidence). Available from http://www.who.int/immunization/cholera_grad_duration.pdf
- ³² Ali M et al. Herd immunity conferred by killed oral cholera vaccines in Bangladesh: a reanalysis. *Lancet*, 2005, 366:44-49.
- ³³ Longini IM et al. Controlling endemic cholera with oral vaccines. *PLoS Medicine*, 2007, 4(11):e336.
- ³⁴ Sack DA. Herd protection and herd amplification in cholera. *Journal of Health, Population and Nutrition*, 2006, 24(1):1-5.
- ³⁵ Jeuland M et al. Cost-effectiveness of new-generation oral cholera vaccines: a multi-site analysis. *Value in Health*, 2009, 12:899-908.
- ³⁶ См. No. 50, 2009, pp. 517-532.
- ³⁷ Oral cholera vaccine use in complex emergencies: what next? Geneva, World Health Organization, 2001 (WHO/CDS/NTD/IDM/2006.2). (Also available from http://www.who.int/cholera/publications/cholera_vaccines_emergencies_2005.pdf.)
- ³⁸ См. приложение 1 к номеру 37.