

Еженедельный эпидемиологический бюллетень

7 сентября 2018 года, 93-й год

№ 36, 2018, 93, 457-476

<http://www.who.int/wer>

Вакцина против лихорадки денге: документ по позиции ВОЗ - сентябрь 2018

Введение

В соответствии с возложенными на организацию обязанностями предоставлять государствам-членам информацию по политике в области здравоохранения ВОЗ публикует серию регулярно обновляемых документов с изложением своей позиции по вакцинам и их комбинациям, которые используются против болезней, представляющих международное значение для общественного здравоохранения. Эти документы, в первую очередь, касаются использования вакцин в рамках широкомасштабных программ иммунизации. Они обобщают основную информацию о болезнях и вакцинах и излагают текущую позицию ВОЗ относительно использования вакцин в глобальном контексте.

Документы рассматриваются международными экспертами и сотрудниками ВОЗ, а затем анализируются и утверждаются Стратегической консультативной группой экспертов ВОЗ (СКГЭ) по иммунизации (<http://www.who.int/immunization/sage/en/>). Методология GRADE была использована для систематической оценки качества имеющихся данных. Процесс принятия решений СКГЭ отражен в таблице «рекомендованных данных»¹. Описание процесса разработки документов по позиции относительно вакцин можно найти на сайте: http://www.who.int/immunization/position_papers/position_paper_process.pdf

Эти документы предназначены для использования, в основном, сотрудниками национальных служб здравоохранения и руководителями программ иммунизации. Они также могут представлять интерес для международных финансирующих агентств, консультативных групп, производителей вакцин, медицинской общественности, научных изданий и населения.

¹ Руководство по разработке научно обоснованных рекомендаций в отношении вакцин. Женева: Всемирная Организация Здравоохранения; 2017 (http://www.who.int/immunization/sage/Guidelines_development_recommendations.pdf, доступно с апреля 2018).

Этот документ заменяет аналогичный документ по позиции ВОЗ 2016 года² в отношении первой лицензированной вакцины против лихорадки денге, CYD-TDV. В ноябре 2017 года стали доступны результаты ретроспективного анализа данных клинических испытаний с использованием нового серологического теста. Тест позволил классифицировать участников испытания по их серологическому статусу в отношении лихорадки денге до получения первой дозы вакцины. Согласно этим данным был выявлен повышенный риск возникновения тяжелой формы лихорадки денге у серонегативных привитых лиц по сравнению с серонегативными непривитыми лицами, при этом была подтверждена долгосрочная защита после вакцинации среди серопозитивных лиц³. Учитывая эти данные, в апреле 2018 года СКГЭ представила пересмотренные рекомендации, на основании которых подготовлен этот документ. Данные, представленные на совещании СКГЭ в апреле 2018 года, могут быть получены на <http://www.who.int/immunization/sage/previous/en/index.html>

Общие данные

Эпидемиология

Лихорадка денге является серьезной проблемой общественного здравоохранения в тропических и субтропических регионах мира. За последние 50 лет наблюдается беспрецедентный рост заболеваемости лихорадкой денге с увеличением частоты и масштабов вспышек. Около 3,9 миллиарда человек в 128 странах подвержены риску инфицирования вирусами денге^{4,5}. Наиболее серьезно пострадали Американский регион ВОЗ и регионы для стран Юго-Восточной Азии и Западной части Тихого океана. Случаи лихорадки денге обычно регистрируются не полностью, и многие случаи неправильно диагностируются. По последним оценкам, ежегодно наблюдается 390 миллионов случаев лихорадки денге (95% доверительный интервал [ДИ]: 284-528 миллионов), из которых 96 миллионов случаев (95% ДИ: 67-136 миллионов) имеют клинические проявления (различной тяжести заболевания)⁶. По оценкам, около 500 000 лиц с лихорадкой денге нуждаются в госпитализации в связи с тревожными симптомами или тяжестью заболевания⁷, и ежегодно отмечается около 20 000 случаев смерти от лихорадки денге⁸.

² См. 30, 2016, стр. 349–364.

³ Sanofi Pasteur. Press release Sanofi updates information on dengue vaccine (<http://mediaroom.sanofi.com/sanofi-updates-information-on-dengue-vaccine/>, доступно с мая 2018).

⁴ Brady OJ et al. Refining the global spatial limits of dengue virus transmission by evidence-based consensus. *PLoS Negl Trop Dis.* 2012;6(8):e1760.

⁵ Jentes ES et al. Evidence-based risk assessment and communication: a new global dengue-risk map for travellers and clinicians. *J Travel Med.* 2016 Sep 13;23(6). pii: taw062.

⁶ Bhatt S et al. The global distribution and burden of dengue. *Nature.* 2013 Apr 25;496(7446):504–507.

⁷ Информационный бюллетень по вирусу денге. Женева: всемирная Организация Здравоохранения; 2018 (<http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>, доступно с июля 2018).

При подсчете числа случаев нетрудоспособности в результате умеренной или тяжелой острой формы лихорадки денге и синдрома хронической усталости, возникшего после лихорадки, 566 000 (186 000-1 415 000) лет жизни с нетрудоспособностью были связаны с лихорадкой денге в 2013 году. Учитывая летальные и нелетальные исходы заболевания, денге была причиной 1,14 миллионов (0,73 –1,98 миллиона) лет жизни, скорректированных на нетрудоспособность (индекс DALYs)⁸.

Денге - это наиболее быстро распространяющаяся арбовирусная инфекция с постоянно расширяющейся географией⁹, которая все больше поражает путешественников¹⁰. Осуществление эффективных и постоянных мер по борьбе с переносчиками инфекции остается труднодостижимым, и их связь с соблюдением мер индивидуальной защиты также затруднена¹¹. Вирус денге существует преимущественно в цикле человек-комар-человек. Основным переносчиком является нападающий для кровососания в дневное время комар *Aedes aegypti*. Комар *Ae.aegypti* населяет большинство стран с тропическим и субтропическим климатом и хорошо приспособлен к жилью человека, так как он легко размножается в емкостях для хранения воды. Комар *Ae.albopictus* является вторым наиболее распространенным переносчиком вируса денге, он обитает в Северной Америке и все в большем числе стран Европейского региона, так как он способен выживать в более холодном климате. Однако вспышки заболевания в регионах с умеренным климатом достаточно редки, поскольку *Ae.albopictus* менее эффективный переносчик, чем *Ae.aegypti*. Другие виды комаров поддерживают в странах Юго-Восточной Азии и Западной Африки передачу вируса в рамках цикла обезьяна-комар, но передача вируса денге от нечеловекообразных обезьян человеку происходит редко.

Интенсивность распространения лихорадки денге зависит от плотности населения и экологических факторов, таких как температура, количество осадков и высота над уровнем моря, и поэтому широко варьирует между странами и внутри стран⁹. Высокая интенсивность распространения лихорадки денге приводит к высокому уровню инфицирования среди более молодых возрастных групп, что отражается в высоких показателях серопораженности в этих возрастных группах. Для измерения интенсивности распространения по возрастным группам ВОЗ предоставила рекомендации по разработке

⁸ Stanaway JD et al. The global burden of dengue: an analysis from the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(6):712–723.

⁹ Wilder-Smith A et al. Epidemic arboviral diseases: priorities for research and public health. *Lancet Infect Dis.* 2017; 17(3):e101-e106.

¹⁰ Ferguson RW et al. Dengue in Peace Corps Volunteers, 2000-14. *J Travel Med.* 2016; 23(3).

¹¹ Lalani T et al. A comparison of compliance rates with anti-vectorial protective measures during travel to regions with dengue or chikungunya activity, and regions endemic for *Plasmodium falciparum* malaria. *J Travel Med.* 2016;23(5).

и реализации перекрестных выборочных серологических обследований для оценки серопораженности в отношении вируса денге в разных возрастных группах¹².

Возбудитель

Вирусы денге относятся к роду *Flavivirus* семейства *Flaviviridae*. Существует 4 серотипа вируса денге (DEN-1, DEN-2, DEN-3 и DEN-4), которые циркулируют во всем мире; большинство эндемичных стран сообщили о циркуляции всех 4 серотипов в последние годы¹³. *Flaviviruses* имеют липидную оболочку, содержат позитивно направленную однонитевую РНК. Структурные преэембранные (prM) протеины и протеины оболочки (E) встроены в липидную оболочку и находятся на поверхности вирионов. Все 4 серотипа вируса денге серологически и генетически отличаются¹⁴, хотя у них есть несколько общих структурных антигенов. После инфицирования одним из серотипов вырабатываются специфичные для этого типа вируса антитела и также обладающие перекрестной реактивностью в отношении других серотипов. После заражения человека в результате укуса инфицированной самкой комара вирус размножается в местных дендритных клетках. После попадания в кровоток происходит его проникновение в макрофаги и активация лимфоцитов. Вирусы денге в основном поражают клетки миелоидного происхождения, включая макрофаги, моноциты и дендритные клетки. Гематогенное распространение является наиболее вероятным механизмом инфицирования периферических органов.

Заболевание

Около 75% случаев денге протекает в легкой или бессимптомной форме. В случаях, сопровождающихся симптоматикой, инкубационный период обычно длится 4-7 дней, но может составлять и 3-14 дней. Наиболее частым проявлением заболевания является внезапное повышение температуры, сопровождающееся головной болью, болью в ретроорбитальной области, генерализованной миалгией и артралгией, гиперемией лица, анорексией, болью в животе и тошнотой. Часто наблюдается генерализованная сыпь. Лабораторно могут быть выявлены лейкопения и тромбоцитопения.

Пациенты, у которых повторно развивается инфекция, вызванная другим серотипом вируса денге, подвергаются повышенному риску возникновения тяжелой формы заболевания. Взаимодействие штамма вируса с врожденным и приобретенным

¹² Программы вакцинации: пособие по разработке и проведению выборочных серологических обследований в отношении лихорадки денге. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2017 (http://www.who.int/immunization/research/development/Dengue_Serosurveys_020617.pdf, доступно с мая 2018.

¹³ Messina JP et al. Global spread of dengue virus types: mapping the 70 year history. *Trends Microbiol.* 2014 22(3): 138–146.

¹⁴ Guzman MG et al. Dengue. *Lancet.* 2015;385(9966):453–465.

иммунитетом человека, зависимое от генетического фона и возраста, влияет на риск развития тяжелой формы заболевания¹⁵. Не существует хронической формы инфекции или носительства вируса. Подавляющее большинство последующих (третьих или четвертых) инфекций денге либо вообще не проявляются клинически либо проявляются слабо¹⁶.

В целях клинической классификации случаев ВОЗ подразделяет заболевание денге на (i) денге с или без предвещающих признаков развития тяжелой формы заболевания и (ii) тяжелую форму лихорадки денге¹⁷. К предвещающим симптомам тяжелой формы лихорадки денге относятся абдоминальная боль или болезненность, постоянная рвота, задержка жидкости в организме, кровоточащие слизистые, летаргия или беспокойство, увеличение печени более чем на 2 см или повышение гематокрита в сочетании с быстрым снижением уровня тромбоцитов. Критерии тяжелой формы лихорадки денге включают любые признаки значительной потери плазмы крови, приводящие к шоку, или задержка жидкости с дыхательной недостаточностью, сильное кровотечение или серьезное нарушение функционирования органов. Детальная классификация клинических случаев симптоматической формы лихорадки денге приводится в руководстве ВОЗ в отношении лихорадки денге 2009 года¹⁷; расширенная версия была опубликована в 2011 году Региональным бюро ВОЗ для стран Юго-Восточной Азии¹⁸.

Диагностика, лечение и профилактика

Диагностические тесты. Выбор лабораторного теста зависит от времени, которое прошло с начала лихорадки. До 5-ого дня болезни, во время фебрильного периода, лихорадка денге может быть диагностирована путем выделения вируса с помощью тестов, основанных на амплификации нуклеиновых кислот, таких как обратнo-транскриптазная полимеразная цепная реакция (ОТ-ПЦР), или выявления вирусных антигенов, таких как неструктурный протеин 1 (NS1) вируса денге с помощью иммуноферментного твердофазного анализа (ELISA), или диагностических экспресс-тестов (ДЭТ)¹⁷. После 4-5-го дня болезни вирусы денге и антигены исчезают из крови, что совпадает с появлением

¹⁵ Grange L et al. Epidemiological risk factors associated with high global frequency of inapparent dengue virus infection. *Front Immunol.* 2014;11:5:280.

¹⁶ Gibbons RV et al. Analysis of repeat hospital admissions for dengue to estimate the frequency of third or fourth dengue infections resulting in admissions and dengue hemorrhagic fever, and serotype sequences. *Am J Trop Med Hyg.* 2007;77(5):910–913.

¹⁷ Dengue Guidelines for Diagnosis, Treatment, Prevention and Control. Geneva: World Health Organization; 2009 (at <http://www.who.int/tdr/publications/documents/dengue-diagnosis.pdf>, доступно с апреля 2018).

¹⁸ Comprehensive Guidelines for Prevention and Control of Dengue and Dengue Haemorrhagic Fever. Geneva: World Health Organization; 2011 (http://www.searo.who.int/entity/vector_borne_tropical_diseases/documents/SEAROTPS60/en/, доступно с июля 2018).

специфических антител, следовательно, на этом этапе необходимо использовать серологические тесты.

Ответ в виде антител на лихорадку денге различается в зависимости от иммунного статуса хозяина. У пациентов, ранее не инфицированных флавивирусом, развивается первичный иммунный ответ, характеризующийся медленным повышением уровня специфических антител. Антитела к вирусу денге класса IgM выявляются почти у 50% пациентов через 3-5 дней болезни, повышаясь до 80% к 5 дню и до 99% к 10 дню¹². Уровень IgM достигает пика через 2 недели после начала заболевания и затем в течение 2-3 месяцев снижается до не выявляемого уровня. IgG в отношении лихорадки денге может выявляться на низком уровне к концу первой недели болезни, но чаще всего с 10 дня заболевания; уровень антител растет медленно и считается, что сохраняется на всю жизнь. У пациентов, которые уже были ранее инфицированы вирусом денге (или другим флавивирусом), титры IgG возрастают быстро в пределах первой недели болезни. Диагностика с использованием серологических тестов, как правило, не позволяет определить серотип вируса из-за перекрестной реактивности с другими флавивирусами, часто требует получения двойных проб - во время острой фазы и фазы выздоровления - для подтверждающего тестирования.

Реакция нейтрализации по подавлению бляшкообразования вируса (PRNT) более специфична и, возможно, более чувствительная, по сравнению с тестом IgG-ELISA для определения антител класса IgG. Однако PRNT – это трудоемкий тест, для проведения которого требуется экспертная лаборатория, поэтому он редко используется для рутинной диагностики лихорадки денге. Хотя ДЭТ доступны для выявления антигена NS1 или антител IgM и IgG (как при двойной или тройной комбинациях), их чувствительность и специфичность ниже, чем у аналогичных лабораторных тестов.

Серологический статус, отражающий, подвергался ли человек ранее инфицированию вирусом денге, определяется серологическим тестом. Специфичность серологического теста будет зависеть от степени воздействия других флавивирусов, таких как Зика, Западного Нила, клещевого энцефалита (КЭ), японского энцефалита (ЯЭ), желтой лихорадки (ЖЛ) и других, или вакцинации вакцинами против флавивирусов, таких как вакцины против КЭ, ЖЛ или ЯЭ. При использовании непрямого IgG-ELISA для выявления антител в пробах сыворотки крови выздоравливающих пациентов была отмечена высокая чувствительность теста - более 90% и специфичность в диапазоне от 86% до 100%, но эти исследования были проведены до широкого распространения вируса

Зика¹⁹. Ни один ДЭТ еще не был проверен или лицензирован для определения серологического статуса в отношении лихорадки денге. Доступные в настоящее время ДЭТ, которые позволяют определять наличие антител IgG к вирусу денге, были разработаны для диагностики острых инфекций с компонентом IgG-антител в отношении денге, добавленным для идентификации IgG-антител, циркулирующих на поздних стадиях острого заболевания или на ранних стадиях выздоровления после повторной лихорадки денге²⁰.

Лечение. Специфического лечения лихорадки денге нет. Ведение больного основано на поддерживающей терапии. В случаях повышенной проницаемости капилляров первостепенное значение имеет оперативное установление и разумное наблюдение за внутрисосудистым восполнением объема жидкости. Улучшения в плане ведения случаев заболевания снижают показатель летальности (CFR) среди госпитализированных с лихорадкой денге до менее чем 1%. При возникновении вспышек в областях, где менее знакомы с клиническим ведением больных с лихорадкой денге, или в условиях, где ресурсы ограничены, CFR может быть выше²¹.

Профилактика. До недавнего лицензирования вакцины единственным методом борьбы или предотвращения распространения вируса денге были мероприятия, нацеленные на комара-переносчика; для этого ВОЗ рекомендует интегрированный подход по борьбе с переносчиком инфекции¹². Хотя многие исследования показали снижение энтомологических показателей в результате различных форм борьбы с переносчиком инфекции, наблюдается недостаток данных для демонстрации влияния этих мероприятий на заболеваемость лихорадкой денге и на тяжесть заболевания²². Некоторые общие стратегии направлены на предотвращение доступа комаров к местам откладки яиц, используя мероприятия, связанные с окружающей средой, в том числе надлежащее удаление твердых отходов, уничтожение искусственных сред обитания комаров, хранение домашних запасов воды в закрытых и чистых контейнерах и их еженедельное опорожнение и мытье, применение надлежащих инсектицидов или хищников в наружных емкостях для хранения воды, использование индивидуальных средств защиты, таких как оконные противомоскитные сетки, одежда с длинными рукавами, обработанные инсектицидом или репеллентом материалы, спирали и испарители, улучшение участия

¹⁹ Groen J et al. Evaluation of six immunoassays for detection of dengue virus-specific immunoglobulin M and G antibodies. Clin Diagn Lab Immunol 2000; 7(6): 867–871.

²⁰ Pal S et al. Multicountry prospective clinical evaluation of two enzyme-linked immunosorbent assays and two rapid diagnostic tests for diagnosing dengue fever. J Clin Microbiol 2015; 53(4): 1092–1102.

²¹ Simmons CP et al. Recent advances in dengue pathogenesis and clinical management. Vaccine. 2015;33(50):7061–7068.

²² Achee NL et al. A critical assessment of vector control for dengue prevention. PLoS Negl Trop Dis. 2015;9(5):e0003655.

местного населения и мобилизации для стойкой борьбы с переносчиком инфекции и использование инсектицидов путем распыления.

Естественно приобретенный иммунитет

Иммунные ответы, вызываемые естественным воздействием вирусов денге, только частично понятны, что связано со сложностью реакций на вирус денге у людей, которые частично иммунны в отношении одного или нескольких из 4 серотипов вируса.

Инфицирование вирусом денге индуцирует появление нейтрализующих антител, которые могут быть важными компонентами защитного иммунного ответа^{23,24}. После первичного инфицирования одним из серотипов вируса денге защита от этого серотипа (гомотипичная защита) считается долговременной, в то время как временный перекрестный иммунитет к другим серотипам (гетеротипичная защита) сохраняется до 2 лет^{25, 26}. Перекрестно-нейтрализующие антитела убывают, тяжелая форма лихорадки денге чаще встречается при гетеротипичном инфицировании вирусом денге, чем при реинфицировании тем же серотипом вируса ранее «наивного» в отношении денге лица, с относительным риском (ОР) около 7^{27,28}, хотя при других исследованиях он был более высоким^{29,30} или более низким³¹. Тяжелая форма лихорадки денге также наблюдается у младенцев в течение первого года жизни, которые родились у женщин с иммунитетом к вирусу денге, при этом у этих матерей все еще циркулировали IgG-антитела к 2 или более типам вируса денге^{32,33,34}.

После вторичного инфицирования и выздоровления индуцируется широкий иммунный ответ, так что тяжелая форма лихорадки денге, возникающая в результате третьего или

²³ Rodrigo WW et al. Dengue virus neutralization is modulated by IgG antibody subclass and Fcγ receptor subtype. *Virology*. 2009;394(2):175–182.

²⁴ Wu RS et al. Neutralization of dengue virus in the presence of Fcγ receptor-mediated phagocytosis distinguishes serotype-specific from cross-neutralizing antibodies. *Antiviral Res.* 2012;96(3):340–343

²⁵ Montoya M et al. Symptomatic versus inapparent outcome in repeat dengue virus infections is influenced by the time interval between infections and study year. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013;7(8):e2357.

²⁶ Reich NG et al. Interactions between serotypes of dengue highlight epidemiological impact of cross-immunity. *J R Soc Interface.* 2013;10(86):20130414.

²⁷ Endy TP et al. Prospective cohort studies of dengue viral transmission and severity of disease. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2010;338:1–13.

²⁸ Sangkawibha et al. Risk factors in dengue shock syndrome: a prospective epidemiologic study in Rayong, Thailand. I. The 1980 outbreak. *Am J Epidemiol.* 1984 Nov;120(5):653–669.

²⁹ Graham RR et al. A prospective seroepidemiologic study on dengue in children four to nine years of age in Yogyakarta, Indonesia I. Studies in 1995–1996. *Am J Trop Med Hyg.* 1999;61(3):412–419.

³⁰ Thein S et al. Risk factors in dengue shock syndrome. *Ibid.* 1997;56(5):566–572.

³¹ Balmaseda A et al. High seroprevalence of antibodies against dengue virus in a prospective study of school children in Managua, Nicaragua. *Trop Med Int Health.* 2006;11(6):935–942.

³² Kliks SC et al. Evidence that maternal dengue antibodies are important in the development of dengue hemorrhagic fever in infants. *Am J Trop Med Hyg.* 1988;38(2):411–9.

³³ Simmons CP et al. Maternal antibody and viral factors in the pathogenesis of dengue virus in infants. *J Infect Dis* 2007; 196:416–424.

³⁴ Chau TN et al. Dengue virus infections and maternal antibody decay in a prospective birth cohort study of Vietnamese infants. *J Infect Dis* 2009; 200:1893–900.

четвертого инфицирования разными серотипами, наблюдается редко³⁵. Механизм, вызывающий более тяжелое заболевание при вторичном инфицировании, понят недостаточно хорошо, хотя зависимость от антител активация и NS1 денге токсикоз участвуют в патогенезе^{36,37}. Также на степень проявления заболевания влияют характеристики вируса и хозяина. Механизм, приводящий к множественной защите, появляющейся после вторичного инфицирования, также недостаточно ясен. Ввиду того, что вторичная инфекция может индуцировать защиту против серотипов лихорадки денге, с которыми лицо никогда не встречалось, этот механизм, вероятно, включает индуцирование сильных, долго присутствующих многотипных антител с перекрестной реактивностью и/или клеточный иммунитет.

Вакцины

Первая лицензированная вакцина против лихорадки денге, CYD-TDV (Dengvaxia®) - это живая аттенуированная, рекомбинантная четырехвалентная вакцина, использующая аттенуированный штамм вируса ЖЛ 17D в качестве основы для репликации. Несколько других вакцин-кандидатов против лихорадки денге находятся на стадии клинической разработки: 2 вакцины-кандидата, которые в настоящее время проходят оценку в рамках испытания в Фазе 3, также являются живыми аттенуированными (рекомбинантными) четырехвалентными вакцинами^{38,39}. ВОЗ разработала рекомендации и параметры для рассмотрения в целях оценки качества, безопасности и действенности живых аттенуированных четырехвалентных вакцин против лихорадки денге^{40,41}. Этот документ по позиции ВОЗ касается только CYD-TDV.

CYD-TDV лицензирована в нескольких эндемичных в отношении лихорадки денге странах для лиц в возрасте от 9 до 45 лет в большинстве этих стран. Лицензирование CYD-TDV было основано, главным образом, на данных 2-х параллельных клинических испытаний в Фазе 3, известных как CYD14 и CYD15, в которых участвовало более 30 000 детей из 10 эндемичных в отношении этой инфекции стран Азии и Латинской

³⁵ Olkowski S. et al. Reduced risk of disease during postsecondary dengue virus infections. *J Infect Dis.* 2013;208(6):1026–1033.

³⁶ Beatty RP et al. Dengue virus non-structural protein 1 triggers endothelial permeability and vascular leak that can be inhibited by anti-NS1 antibodies. *Science Translational Medicine* 2015; 7:304ra141.

³⁷ Modhiran N et al. Dengue virus NS1 protein inactivates cells via Toll-like receptor 4 and disrupts endothelial cell monolayer integrity. *Sci Transl Med* 2015; 7:304ra142.

³⁸ Whitehead SS. Development of TV003/TV005, a single dose, highly immunogenic live attenuated dengue vaccine: what makes this vaccine different from the Sanofi-Pasteur CYD vaccine? *Expert Rev Vaccines* 2016;15:509e17.

³⁹ Osorio JE et al. A recombinant, chimeric tetravalent dengue vaccine candidate based on a dengue virus serotype 2 backbone. *Expert Rev Vaccines.* 2016;15(4):497–508.

⁴⁰ Guidelines on the quality, safety and efficacy of dengue tetravalent vaccines (live, attenuated) Annex 2. WHO Technical report series, No 979. Geneva: World Health Organization; 2013 (http://www.who.int/biologicals/vaccines/Dengue_DB_5_April_2012_clean.pdf, доступно с августа 2018).

⁴¹ Vannice KS et al. Clinical development and regulatory points for consideration for second-generation live attenuated dengue vaccines. *Vaccine* 2018 Mar 7. pii: S0264-410X(18)302149-4.

Америки^{42,43}. Кроме того, в ходе испытания в Фазе 2 в Таиланде (CYD23/57) были получены дополнительные данные за более долгий период наблюдения⁴⁴. Вакцина вводилась в виде серии из 3 доз с интервалом введения в 6 месяцев. Протоколы исследования включали активный эпиднадзор с момента введения первой дозы и в течение 13 месяцев после введения последней дозы вакцины в серии (т. е. спустя 25 месяцев после введения первой дозы) для окончательного установления действенности вакцины, а также включали эпиднадзор на базе больниц в течение 4 дополнительных лет для оценки безопасности, который был завершён к середине 2018 года. Только у 13% участников клинических испытаний (7,5% в CYD23/57, 10% в CYD15 и 20% в CYD14) перед вакцинацией были взяты пробы крови для изучения иммуногенности, в том числе для оценки серологического статуса. В 2017 году были проведены дополнительные анализы с использованием нового теста анти-денге NS1 IgG ELISA в пробах крови, взятых у всех участников испытаний на 13 месяце испытания, для получения данных о риске-пользе для групп населения в зависимости от серостатуса (см. Безопасность вакцины)⁴⁵.

Особенности вакцины, содержание, дозировка, введение и хранение

CYD-TDV является профилактической четырехвалентной, живой аттенуированной вирусной вакциной. Активными компонентами, содержащимися в CYD-TDV, являются 4 живых аттенуированных рекомбинантных вируса денге, представляющих 4 серотипа. Каждый моновалентный CYD рекомбинант получен отдельно путем замены генов, кодирующих ргМ и Е протеины аттенуированного генома вакцинного вируса ЖЛ штамма 17D соответствующими генами 4-х диких вирусов лихорадки денге. Окончательный состав содержит 4,5-6,0 log¹⁰ средних культуральных инфекционных доз (CCID₅₀) каждого из 4 живых аттенуированных вакцинных вирусов денге. Календарь прививок включает 3 дозы по 0,5 мл, которые вводятся подкожно с шестимесячным интервалом.

CYD-TDV выпускается в однодозовых или в многодозовых (5 доз) флаконах. Это сухая лиофилизированная вакцина, которая требует разведения перед введением либо стерильным 0,4% раствором хлорида натрия в случае однодозовых флаконов, либо стерильным 0,9% раствором хлорида натрия при использовании многодозовых (5 доз) флаконов. После разведения доза 0,5 мл водится подкожно. Для однодозового флакона

⁴² Capeding MR et al. Clinicalefficacy and safety of a novel tetravalent dengue vaccine in healthy children in Asia: a phase 3, randomised, observer-masked, placebo-controlled trial. *Lancet* 2014; 384(9951): 1358–1365.

⁴³ Villar L et al. Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in children in Latin America. *N Engl J Med* 2015; 372(2): 113–123.

⁴⁴ Sabchareon A et al. Protective efficacy of the recombinant, live-attenuated, CYD tetravalent dengue vaccine in Thai school children: a randomised, controlled phase 2b trial. *Lancet*. 2012;380(9853):1559–1567.

⁴⁵ Sridhar S et al. Impact of Dengue Serostatus on Dengue Vaccine Safety and Efficacy. *N Engl J Med*. 2018; 26;379(4):327–340.

растворитель вакцины предоставляется в готовом к использованию шприце, для многодозового флакона - в отдельном флаконе. CYD-TDV не содержит ни адъюванта, ни консервантов. Срок хранения CYD-TDV составляет 36 месяцев при температуре от 2°C до 8°C. После разведения вакцину необходимо хранить при температуре от 2°C до 8°C в защищенном от света месте. В соответствии с политикой ВОЗ в отношении вакцин в многодозовых флаконах все неиспользованные разведенные дозы должны быть изъяты через 6 часов после открытия/разведения или в конце сессии вакцинации в зависимости от того что наступит раньше⁴⁶. Вакцина не имеет флаконного термоиндикатора (ФТИ).

Иммуногенность

У привитых лиц, которые были серопозитивными (т.е. имели признаки, предшествующего инфицирования денге) до вакцинации (серопозитивный на исходном уровне), титры нейтрализующих антител, обнаруживаемых с помощью PRNT50, были выше для каждого серотипа денге после вакцинации, чем у серонегативных на исходном уровне лиц. В возрасте не менее 9 лет среднегеометрические титры (GMT) после введения 3-ей дозы для серотипов 1, 2, 3 и 4, были соответственно, 703, 860, 762, 306 у серопозитивных на исходном уровне лиц, и 35, 105, 94, 90 - у серонегативных⁴³. GMT оставались выше у серопозитивных лиц в возрасте ≥ 9 лет, чем у лиц в возрасте < 9 лет при трехлетнем наблюдении. У серопозитивных участников испытаний GMT оказались столь же высокими после 2-х доз, как и после 3-х доз вакцины⁴⁷.

Реакции нейтрализации, такие как PRNT50, с использованием сыворотки крови, полученной вскоре после вакцинации, не могут различить монотипные (длительно находящиеся, специфичные для конкретного типа вируса), транзиторные гетеротипные или длительно находящиеся гетеротипные (многотипные) антитела⁴¹. На сегодняшний день не установлены корреляты защиты против лихорадки денге, хотя описана некоторая корреляция между высокими титрами нейтрализующих антител, индуцированных вакциной, и защитой в отношении данного серотипа⁴⁸.

Действенность вакцины

В третьей фазе испытаний CYD-TDV (CYD14 и CYD15) приняли участие лица в возрасте от 2 до 16 лет. Действенность вакцины в отношении симптоматической вирусологически

⁴⁶ Policy Statement: Multi-dose Vial Policy (MDVP). Geneva: World Health Organization; 2014 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/135972/1/WHO_IVB_14.07_eng.pdf, доступно с апреля 2018).

⁴⁷ Vigne C et al. Integrated immunogenicity analysis of a tetravalent dengue vaccine up to 4 years after vaccination. *Hum Vaccin Immunother.* 2017;13(9):2004–2016.

⁴⁸ Katzelnick LC et al. Immune correlates of protection for dengue: State of the art and research agenda. *Vaccine* 2017; 35(36): 4659–4669.

подтвержденной лихорадки денге (VCD) любой степени тяжести и серотипа оценивалась в процессе активного эпиднадзора (25 месяцев после регистрации случая заболевания) как в CYD14, так и в CYD15.

У всех испытуемых в возрасте от 2 до 16 лет действенность вакцины против симптоматической VCD любой степени тяжести составила 60,3% (95% ДИ: 55,7–64,5). Действенность вакцины была выше в более старших возрастных группах: 65,6% (95% ДИ: 60,7–69,9) среди лиц в возрасте от 9 до 16 лет, и 44,6% (95% ДИ: 31,6–55,0) среди более младших лиц в возрасте 2-8 лет.

Действенность вакцины по серотипам. У испытуемых в возрасте от 2 до 16 лет действенность вакцины составила 54,7% (95% ДИ: 45,4–62,3%) в отношении серотипа 1, 43,0% (95% ДИ: 29,4–53,9%) в отношении серотипа 2, 71,6% (95% ДИ: 63,0–78,3%) в отношении серотипа 3, и 76,9% (95% ДИ: 69,5–82,6%) в отношении серотипа 4⁴⁹. Среди участников клинических испытаний в возрасте 9 лет и старше действенность вакцины составила 58,4% (95% ДИ: 47,7–66,9%), 47,1% (95% ДИ: 31,3–59,2%), 73,6% (95% ДИ: 64,4–80,4%) и 83,2% (95% ДИ: 76,2–88,2%) в отношении серотипов 1, 2, 3 и 4 соответственно⁴⁹.

Действенность вакцины в отношении предотвращения госпитализаций. Действенность вакцины в отношении предотвращения госпитализации больных с лихорадкой денге или тяжелой формой заболевания в течение первых 25 месяцев была выше, чем действенность вакцины в отношении профилактики симптоматических VCD любой степени тяжести. Общая действенность вакцины в отношении предотвращения госпитализации больных с лихорадкой денге была 72,7% (95% ДИ: 62,3–80,3%) и 80,8% (95% ДИ: 70,1–87,7%) среди лиц всех возрастов и в возрасте ≥ 9 лет соответственно, без учета серостатуса⁴⁸.

Соответствующие расчеты общей действенности в отношении тяжелой формы лихорадки денге показали 79,1% (95% ДИ: 60,0–89,0%) и 93,2% (95% ДИ: 77,3–98,0%) у лиц всех возрастов и в возрасте ≥ 9 лет соответственно⁴⁹.

Действенность вакцины в зависимости от дозы. Поскольку большинство участников испытаний получили полную серию из 3 доз в Фазе 3 испытаний (<90%), действенность вакцины при введении 1-й и 2-х доз можно было оценить только в течение 6 месяцев после введения каждой дозы. При общем анализе действенности вакцины для лиц в возрасте от 9 до 16 лет в отношении симптоматической VCD ее показатель между дозами 1

⁴⁹ Hadinegoro SR. et al. Efficacy and Long-Term Safety of a Dengue Vaccine in Regions of Endemic Disease. N Engl J Med. 2015;373(13):1195–1206.

и 2 составлял 70,8% (95% ДИ: 58,1–79,6%), а между 2 и 3 дозами - 66,6% (95% ДИ: 54,5–75,5%), а между 3 дозой и 6-месячным промежутком после введения 3 дозы - 62,4% (95% ДИ: 51,4–70,9%). Защитный эффект 1 и 2 доз вакцины спустя 6 месяцев после их введения неизвестен, как и дополнительная защита, полученная от 2 и 3 доз⁴⁹.

Действенность вакцины в зависимости от исходного серостатуса. Иммуногенность определялась в подгруппе, составляющей 13% из всех участников испытаний, с исходным серостатусом, определяемым PRNT. Действенность вакцины в отношении симптоматической VCD любой степени тяжести была 81,9% (95% ДИ: 67,2–90,0%) среди серопозитивных лиц и 52,5% (95% ДИ: 5,9–76,1%) - у серонегативных лиц на исходном уровне среди испытуемых в возрасте ≥ 9 лет⁴⁹. Среди лиц в возрасте от 2 до 8 лет (принимавших участие в CYD14) действенность вакцины в отношении симптоматической VCD любой степени тяжести составила 70,1% (95% ДИ: 32,3–87,3%) у серопозитивных испытуемых и 14,4% (95% ДИ: -111–63,5%) - у серонегативных на исходном уровне.

Продолжительность защиты

Действенность вакцины в отношении симптоматической VCD любой степени тяжести измерялась в течение первых 25 месяцев после введения 1 дозы препарата с помощью активного эпиднадзора. После 25 месяцев активного эпиднадзора за всеми участниками с приступами лихорадки цель эпиднадзора была изменена, с тем чтобы регистрировать только госпитализированные случаи лихорадки денге; этот эпиднадзор в больницах велся в течение 4 лет, следуя за этапом активного эпиднадзора. Ниже представлены данные о продолжительности защиты в отношении госпитализации и тяжелой формы заболевания с учетом серостатуса, спустя 6 лет после введения первой дозы вакцины.

Безопасность вакцины

Пробы крови для определения исходного серостатуса были взяты только у 13% испытуемых. Однако, опираясь на новый тест анти-денге NS1 IgG ELISA, кампания смогла сделать вывод, ретроспективно, об исходном серостатусе, анализируя пробы крови, взятые у всех участников на 13 месяце испытания (т.е. после получения всех 3-х доз вакцины)⁵⁰. CYD-TDV кодирует неструктурные белки ЖЛ (вакцинный штамм), включая NS1, заменяя их на денге; поэтому новый тест позволил отделить отличить иммунные ответы, связанные с перенесенной ранее лихорадкой денге, от тех, что возникли в результате вакцинации. Чувствительность этого теста (способного правильно определять лиц, подвергнувшихся воздействию вируса денге, как серопозитивных)

⁵⁰ Nascimento EJM et al. Development of an anti-dengue NS1 IgG ELISA to evaluate exposure to dengue virus. J Virol Methods 2018; 257:48–57.

оценивается в 95,3%, а специфичность (способность правильно определить лиц, не подвергавшихся воздействию вируса денге, как серонегативных) - в 68,6%⁴⁵. Таким образом, ошибочная классификация, ассоциируемая с этим тестом, усугубляется тем фактом, что в течение 13-месячного наблюдения произошли некоторые случаи естественного заболевания лихорадкой денге с момента проведения исходного теста. Для минимизации этой ошибочной классификации использовались дополнительные математические методы импутации⁴⁵.

В когортном исследовании случаев, которое включало расчет коэффициента опасности (КО), сравнивались реципиенты вакцины и плацебо в отношении госпитализации и тяжелой формы лихорадки денге в течение всего испытательного периода, с учетом серостатуса³⁶. Все случаи VCD в течение первых 25 месяцев и все случаи госпитализации с VCD и тяжелой формы VCD в последующий период (<60-72 месяцев) были включены в когортный анализ случаев. В анализ было включено 1258 случаев симптоматической VCD, 644 случая госпитализации с VCD и 142 случая тяжелой формы VCD 3-х исследований относительно действенности вакцины (CYD14, CYD15 и CYD23/57). В зависимости от места проведения клинического испытания период наблюдения колебался от 60 до 72 месяцев. Независимый комитет по мониторингу данных принимал участие в регулярном анализе данных по безопасности и классификации случаев заболевания лихорадкой денге, включая оценку степени тяжести VCD, принимая во внимание прививочный статус пациентов для обеспечения последовательности относительно классификации.

Риск госпитализации и появления тяжелой формы лихорадки денге в зависимости от серостатуса в течение 6 лет после получения первой дозы вакцины

Участники испытаний, серопозитивные на исходном уровне. У серопозитивных участников в возрасте от 9 до 16 лет КО в отношении госпитализации с VCD и тяжелой формы VCD составил 0,21 (95% ДИ: 0,14–0,31) и 0,16 (95% ДИ: 0,07–0,37) соответственно. Совокупная частота госпитализированных с VCD и тяжелой формы VCD в течение 60 месяцев после получения первой дозы вакцины составила 0,38% (95% ДИ: 0,26–0,54%) и 0,08% (95% ДИ: 0,03–0,17%) соответственно у получивших вакцину, и 1,88% (95% ДИ: 1,54–2,31%) и 0,48% (95% ДИ: 0,34–0,69%) у реципиентов, получавших плацебо⁴⁵.

У серопозитивных участников в возрасте от 2 до 8 лет КО в отношении госпитализации с VCD и тяжелой формы VCD составил 0,50 (95% ДИ: 0,33–0,77) и 0,58 (95% ДИ: 0,26–1,30) соответственно. Совокупная частота госпитализированных с VCD и тяжелой формы

VCD в течение 60 месяцев после получения первой дозы вакцины составила 2.43% (95% ДИ: 1.70–3.46%) и 0,61% (95% ДИ: 0,34–1.11%) соответственно у получивших вакцину, и 5,05% (95% ДИ: 3,2–6,67%) и 1,16% (95% ДИ: 0,68–1,98%) у реципиентов, получавших плацебо⁴⁵.

Участники испытаний, серонегативные на исходном уровне. У серонегативных участников в возрасте от 9 до 16 лет КО в отношении госпитализации с VCD и тяжелой формы VCD составил 1,41 (95% ДИ: 0,74–2,68) и 2,44 (95% ДИ: 0,47–12,56) соответственно. Совокупная частота госпитализированных с VCD и тяжелой формы VCD в течение 60 месяцев после получения первой дозы вакцины составила 1,57% (95% ДИ: 1,13–2,19%) и 0,40% (95% ДИ: 0,22–0,75%) соответственно у получивших вакцину, и 1,09% (95% ДИ: 0,53–2,27%) и 0,17% (95% ДИ: 0,04–0,83%) у реципиентов, получавших плацебо⁴⁵.

У серонегативных участников в возрасте от 2 до 8 лет КО в отношении госпитализации с VCD и тяжелой формы VCD в течение 60 месяцев составил 1,95 (95% ДИ: 1,19–3,19) и 3,31 (95% ДИ: 0,87–12,54) соответственно. Совокупная частота госпитализированных с VCD и тяжелой формы VCD в течение 60 месяцев после получения первой дозы вакцины составила 5,72% (95% ДИ: 4,38–7.46%) и 1,23% (95% ДИ: 0,76–1.99%) соответственно у получивших вакцину и 3,35% (95% ДИ: 2,14–5,21%) и 0,36% (95% ДИ: 0,08–1,63%) у реципиентов, получавших плацебо⁴⁵.

Объяснимые риски

Показатель объяснимых рисков (ОР) за 5-летний период на 1000 серонегативных реципиентов вакцины в возрасте от 9 до 16 лет составил 4,78 (95% ДИ: -13,99–24) в отношении госпитализации с VCD и 2,30 (95% ДИ: -7,0–10,67) в отношении тяжелой формы VCD; на 1000 серопозитивных реципиентов вакцины этот показатель составил -15,08 (95% ДИ: -25,44 – -4,97) и -4,05 (95% ДИ: -9,59–0,63) соответственно⁴⁵.

Клиническая тяжесть болезни в зависимости от серостатуса

Более высокий риск уменьшения содержания плазмы и тяжелой тромбоцитопении (количество тромбоцитов $<50 \times 10^9$ на литр) был обнаружен среди привитых серонегативных лиц по сравнению с непривитыми серонегативными участниками испытаний⁵⁰. Среди серонегативных привитых лиц появляются аналогичные клинические признаки тяжелой формы лихорадки денге, как и у непривитых серопозитивных лиц. Все пострадавшие дети выздоровели; смертных случаев зарегистрировано не было⁴⁵.

Возможная причина серьезных побочных проявлений среди привитого серонегативного населения

Причины избыточного числа случаев госпитализации и тяжелой формы лихорадки денге среди привитых и непривитых серонегативных лиц неизвестны, но есть правдоподобная гипотеза, что вакцина может стимулировать иммунный ответ, аналогичный тому, который возникает при естественном первичном инфицировании. Согласно этой гипотезе, у серонегативного реципиента вакцины последующее первичное инфицирование диким вирусом денге будет походить на вторичное естественное инфицирование вирусом денге, что тем самым несет более высокий риск развития тяжелого заболевания, как это имеет место в случае второй из 2-х естественных инфекций у не вакцинированных лиц. То есть вакцина индуцирует иммунный статус, который увеличивает риск развития тяжелой формы лихорадки денге во время первого естественного инфицирования вирусом денге^{51,52}. Эта гипотеза может объяснить, почему первичное инфицирование вирусом денге, произошедшее после вакцинации, связано с повышенным риском развития тяжелого заболевания.

Последствия, не связанные с лихорадкой денге

Висцеротропные и нейротропные заболевания. Висцеротропные и нейротропные заболевания являются редкими серьезными побочными проявлениями при вакцинации против ЖЛ и наблюдаются только в тесной временной связи с вакцинацией. На сегодняшний день среди участников испытаний случаев возникновения висцеротропных или нейротропных заболеваний, связанных с компонентом ЖЛ в CYD-TDV, не наблюдалось; какие-либо такие проявления не могут быть ассоциированы с вакциной, если они появились позднее 8 дней после вакцинации⁵³.

Побочные проявления, не относящиеся к лихорадке денге. Местные и системные побочные проявления после вакцинации CYD-TDV сопоставимы с реакциями, зарегистрированными при использовании других живых аттенуированных вакцин. Данные о безопасности в рамках многочисленных клинических испытаний, в которых использовались окончательные состав вакцины и календарь прививок, были объединены в рамки возрастной группы 9-60 лет как в эндемичных, так и в неэндемичных

⁵¹ Ferguson NM et al. Benefits and risks of the Sanofi-Pasteur dengue vaccine: Modeling optimal deployment. Science. 2016 Sep 2;353(6303):1033-1036.

⁵² Flasche S et al. The Long-Term Safety, Public Health Impact, and Cost-Effectiveness of Routine Vaccination with a Recombinant, Live-Attenuated Dengue Vaccine (Dengvaxia): A Model Comparison Study. PLoS Med. 2016;13(11):e1002181.

⁵³ Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 6-7 June 2018. Geneva: World Health Organization (http://www.who.int/vaccine_safety/committee/reports/June_2018/en/, доступно с августа 2018).

территориях⁵⁴. Ожидаемые незначительные системные реакции возникали у 66,5% реципиентов CYD-TDV по сравнению с 59% реципиентов плацебо. Наиболее распространенными незначительными системными реакциями были головная боль (>50%), недомогание (>40%) и миалгия (>40%). Наиболее высокий уровень системных побочных реакций (3-й степени) регистрировался среди лиц в возрасте 9-17 лет и 18-60 лет в виде головной боли (6,4%); среди детей в возрасте 2-8 лет – повышения температуры (4,4%). Ожидаемые реакции в месте инъекции наблюдались у 49,6% реципиентов CYD-TDV по сравнению с 36,5% среди реципиентов плацебо. Наиболее распространенной реакцией была боль, о которой сообщили 45,2% реципиентов CYD-TDV в возрасте 18-60 лет и 49,2% в возрасте 9-17 лет. Из всех ожидаемых реакций в месте инъекции примерно 1% были 3-й степени. Никакой разницы между побочными проявлениями, не относящимися к денге, у серонегативных и серопозитивных лиц не было.

Вакцинация особых групп населения, меры предосторожности и противопоказания

Из-за повышенного риска госпитализации с лихорадкой денге, выявленной среди серонегативных участников испытаний, инфицированных после вакцинации, Глобальный консультативный комитет ВОЗ по безопасности вакцин (ГККБВ) пришел к выводу, что лица, не инфицированные ранее диким вирусом денге, т.е. серонегативные, не должны быть привиты CYD-TDV⁵⁵.

Данные о безопасности CYD-TDV для лиц с иммунодефицитом или ВИЧ-инфекцией отсутствуют. Потенциальный риск, связанный с вакцинацией против лихорадки денге во время беременности, системно не изучался. На основе данных, собранных в ходе испытаний, проведенных в рамках клинической разработки CYD-TDV, были зарегистрированы результаты беременности после непреднамеренной вакцинации 58 беременных женщин⁵⁶. Из ограниченного набора данных не было выявлено увеличения неблагоприятных исходов беременности в результате непреднамеренной вакцинации женщин CYD-TDV на ранних сроках беременности по сравнению с контрольной группой.

Производитель вакцины заявляет, что вакцинация противопоказана: (1) лицам, имеющим в анамнезе тяжелые аллергические реакции на любой компонент вакцины против лихорадки денге, или появившиеся после предшествующего введения вакцины против лихорадки денге или вакцины, содержащей те же компоненты; (2) лицам с врожденным

⁵⁴ Chuenkitmongkol S et al. Safety of a recombinant live attenuated tetravalent dengue vaccine: pooled analysis of 20 667 individuals aged 9 through 60 years of age. Joint International Tropical Medicine Meeting; 2015; Bangkok, Thailand.

⁵⁵ См. No. 29/30, 2018, стр. 389–396.

⁵⁶ Skipetrova A et al. Dengue vaccination during pregnancy - An overview of clinical trials data. Vaccine. 2018;36(23):3345–3350.

или приобретенным иммунодефицитом, который нарушает клеточный иммунитет; (3) лицам с симптомами ВИЧ-инфекции или с бессимптомным течением ВИЧ-инфекции с данными о нарушении у них системы иммунитета; (4) беременным или кормящим женщинам.

Одновременное введение с другими вакцинами

Исследование относительно одновременного введения с другими вакцинами, проведенные среди детей за пределами возраста, в рамках которого CYD-TDV вводилась одновременно с вакцинами АаКДС, ИПВ/Ніb, КПК и ЖЛ, не выявило каких-либо проблем относительно безопасности вакцины (данные относительно иммунного ответа были сопоставимы, когда вакцина вводилась одновременно с другими вакцинами или в одиночку) и показало, что состояние иммуногенности было удовлетворительным как в отношении CYD-TDV, так и в отношении вакцин, введенных одновременно⁵⁷.

Запланированы клинические испытания с целью оценки безопасности и иммуногенности после одновременного введения с вакцинами против ВПЧ и АаКДС-М в эндемичных условиях.

Оценка влияния программ вакцинации с использованием CYD-TDV

Результаты вакцинации CYD-TDV различны среди серопозитивных и серонегативных лиц. Для серопозитивных лиц вакцина эффективна и безопасна. У серонегативных лиц вакцина вызывает низкий уровень защиты в первые 2 года, за чем следует повышенный риск госпитализации и развития тяжелой формы лихорадки денге. Этот повышенный риск возникает, по-видимому, начиная с 30 месяца после получения первой дозы вакцины у лиц в возрасте ≥ 9 лет и с 18 месяца после введения первой дозы вакцины у лиц в возрасте 2-8 лет. Наибольшее число избыточных случаев среди привитых серонегативных лиц по сравнению с непривитыми серонегативными участниками испытаний было в течение первых 3-х лет.

Исходя из показателей годовой заболеваемости лихорадкой денге и общего показателя серопораженности в эпидемиологических условиях испытаний для лиц в возрасте ≥ 9 лет (возрастная группа, для которой вакцина была лицензирована), риск появления тяжелой формы лихорадки денге в течение 5 лет варьировал в зависимости от серостатуса до вакцинации.

⁵⁷ Crevat D et al. First Experience of Concomitant Vaccination Against Dengue and MMR in Toddlers. *Pediatr Infect Dis J.* 2015;34(8):884–892.

- У лиц, серопозитивных до вакцинации, заболеваемость тяжелой формой лихорадки денге была 1 случай на 1000 привитых, и 4,8 случая на 1000 непривитых (польза)⁴⁵.
- У лиц, серонегативных до вакцинации, заболеваемость тяжелой формой лихорадки денге составляла 4,0 случая на 1000 вакцинированных и 1,7 на 1000 непривитых (вред)⁴⁵.

В целом в исследуемых группах число тяжелых случаев лихорадки денге, предотвращенных среди серопозитивных пациентов, было значительно больше, чем избыточное число случаев среди серонегативных пациентов. Степень пользы для населения зависит от серопораженности и от годовой заболеваемости лихорадкой денге при любых обстоятельствах. Экстраполирование результатов испытаний:

- В территориях с серопораженностью в отношении вируса денге в 70% в группе 9-летних детей в течение 5-летнего наблюдения на каждый избыточный случай госпитализации вакцинированного серонегативного лица было 7 предотвращенных госпитализаций среди серопозитивных вакцинированных лиц и на каждый избыточный случай тяжелого заболевания среди серонегативных привитых лиц 4 предотвращенных случая тяжелой формы заболевания среди серопозитивных привитых лиц.
- В территориях с серопораженностью в отношении вируса денге в 80% в группе 9-летних детей в течение 5-летнего наблюдения на каждый избыточный случай госпитализации с лихорадкой денге среди серонегативных вакцинированных лиц приходится 13 предотвращенных случаев госпитализации среди серопозитивных привитых лиц, и на каждый избыточный случай тяжелой формы заболевания среди серонегативных лиц приходится 7 предотвращенных случаев тяжелой формы заболевания среди серопозитивных лиц.

В этих условиях число случаев госпитализации и тяжелой формы заболевания, предотвращенных среди серопозитивных лиц, будет существенно больше, чем число предотвращенных случаев среди серонегативных лиц. Поэтому существует определенный выбор между населением, получившим пользу от вакцинации, и повышенным риском среди серонегативных реципиентов.

Программные аспекты

С точки зрения здоровья населения можно было бы рассмотреть 2 стратегии вакцинации: (1) скрининг перед вакцинацией, по результатам которого вакцинировались бы только

серопозитивные лица, и (2) внедрение вакцины на основе критерия серопораженности среди населения без индивидуального скрининга.

(1) Скрининг перед вакцинацией

В рамках этой стратегии вакцинироваться будут только те лица, которые в прошлом уже перенесли лихорадку денге (на основе скринингового теста или лабораторного подтверждения). Только скрининг и вакцинация серопозитивных лиц предполагают для них пользу от вакцинации и в то же время в значительной степени исключают риск вакцинации серонегативных лиц (в зависимости от характера скрининг-теста). Другим сравнительным преимуществом стратегии проведения такого скрининга (по сравнению с оценкой уровня серопораженности среди населения) является то, что он может также рассматриваться в условиях низкой и умеренной передачи инфекции.

Предварительное математическое моделирование на основе показателей серопораженности на первом административном уровне показывает, что на уровне страны охват населения при использовании стратегии, подразумевающей скрининг перед вакцинацией, будет выше, чем при использовании стратегии, ориентированной на серопораженность среди населения⁵⁸. Лица, которые в прошлом только раз перенесли лихорадку денге (монотипная инфекция в прошлом), больше всего выигрывают от вакцинации CYD-TDV. Вероятность наличия однократно перенесенной в прошлом лихорадки денге зависит от возраста и интенсивности передачи. Возраст, при котором тяжелая форма заболевания (для которой госпитализация является очевидной) достигает пика, может быть использован для установления оптимального возраста для введения вакцины, поскольку цель состоит в том, чтобы выделить тех, кто перенес монотипную инфекцию. Оптимальным возрастом для вакцинации в таком случае будет тот, что меньше возрастной группы, в которой госпитализация с лихорадкой денге наблюдается чаще всего.

Хотя стратегия с проведением скрининга перед вакцинацией призвана свести к минимуму риск в отношении вакцинированных серонегативных лиц, она, тем не менее, связана с серьезными трудностями. Скрининговые тесты должны обладать высокой специфичностью, чтобы свести к минимуму вред, который может быть нанесен при вакцинации серонегативных лиц, и высокой чувствительностью, чтобы вакцинация большого количества серопозитивных лиц принесла пользу. Доля населения с

⁵⁸ Background Paper on Dengue Vaccines, April 2018. Table 7. Geneva: World Health Organization; 2018 (http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2018/april/2_DengueBackgrPaper_SAGE_Apr2018.pdf?ua=1, доступно с июля 2018).

повышенным риском развития тяжелой формы лихорадки денге будет зависеть от специфичности скринингового теста. Допустимый уровень специфичности также может отличаться в зависимости от серопораженности. Используя скрининг-тест со специфичностью 80%, 4% населения при серопораженности в 80% может быть основной группой для возникновения более тяжелой формы заболевания в результате непреднамеренной вакцинации из-за ложного положительного результата тестирования; используя скрининг-тест со специфичностью 98%, 0,4% населения будет такой группой. В условиях более слабой передачи инфекции потребуется тест с очень высокой специфичностью для обеспечения низкого уровня непреднамеренной вакцинации серонегативных лиц. Вероятность, что человек является серопозитивным до проведения теста, т.е. положительное прогностическое значение, будет выше в условиях высокой эндемичной передачи. С точки зрения программных возможностей скрининговые тесты должны быть преимущественно выполнимы, как ДЭТ у постели больного. Однако на сегодняшний день ни одного ДЭТ не было утверждено и лицензировано специально для проведения скрининга с целью определения перенесенной в прошлом лихорадки денге (серостатуса).

Скрининг перед вакцинацией может быть сопряжен со значительными практическими трудностями в рамках крупномасштабных программ вакцинации, включая стоимость, необходимость взятия проб крови перед вакцинацией и согласие населения с такой стратегией вакцинации. Информирование населения о необходимости проведения предварительного скрининга, включая взятие крови, также вызовет трудности. Вакцинация только тех, у кого в прошлом была лихорадка денге, может вызвать у населения противоречащее здравому смыслу отрицательное отношение, учитывая их опыт с другими вакцинами, а также может привести к путанице среди поставщиков медицинских услуг. Более того, некоторые серонегативные лица будут непреднамеренно привиты вследствие ложноположительного результата теста, так как ни один тест не является специфичным в 100% случаев. Кроме того, хотя действенность вакцины в отношении лихорадки денге среди серопозитивных лиц высокая, она не полная. Поэтому открытое информирование необходимо, чтобы четко разъяснить вакцинируемым, что они все еще подвержены риску заболевания лихорадкой денге и должны следовать другим профилактическим мерам, а также обращаться за лечением, если у них возникают симптомы, подобные тем, что бывают при лихорадке денге.

(2) Критерий серопораженности среди населения для осуществления массовой вакцинации без проведения индивидуального скрининга

Обоснованием этой стратегии является то, что вакцинация, основанная на высоком показателе серопораженности, приведет к значительному увеличению числа предотвращенных случаев возникновения тяжелой формы заболевания и госпитализации среди серопозитивных лиц, по сравнению с избыточным числом случаев вследствие вакцинации серонегативных лиц. Согласно этой стратегии, перед внедрением вакцины должно быть проведено выборочное обследование для выявления территорий, где пороговый уровень серопораженности в целевой возрастной группе для вакцинации очень высок.

Принимая во внимание документально подтвержденную пользу от использования CYD-TDV для населения в целом в условиях высокой передачи инфекции, некоторые страны с высокой интенсивностью передачи в территориях субнационального уровня, что определяется серопораженностью $\geq 80\%$ среди детей в возрасте 9 лет, могут прибегнуть к вакцинации CYD-TDV без предварительного тестирования для определения серостатуса. В большинстве эндемичных в отношении лихорадки денге стран лишь небольшая часть территорий 1-ого административного уровня⁵⁹ отвечает этому критерию^{58,60}. Более детальное картирование серопораженности потребуется на районном или субрайонном уровнях для определения территорий с высокой серопораженностью. В программах массовой вакцинации населения на основе серопораженности населения необходимо будет учитывать практическую осуществимость и стоимость исследований в отношении определения серопораженности, доверие населения к национальным программам иммунизации и восприятие этических соображений, связанных с соотношением пользы на уровне популяции и риска на индивидуальном уровне. Коммуникации должны обеспечить соответствующие и полные знания относительно рисков при вакцинации лиц с неизвестным серостатусом.

Экономическая эффективность

До настоящего времени не проводилось никаких исследований экономической эффективности стратегии, предусматривающей проведение скрининга перед вакцинацией. Проведение индивидуального тестирования для определения лиц, которые в прошлом уже перенесли лихорадку денге, с целью вакцинации только серопозитивных лиц, связано с

⁵⁹ Administrative level 1: national; Administrative level 2: province/state or equivalent; Administrative level 3: district or equivalent. Joint Reporting Form. Question 0080. Geneva: World Health Organization; 2018 (http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/routine/reporting/WHO_UNICEF_JRF_EN.xls?ua=1, accessed August 2018).

⁶⁰ Imperial College London. Global Dengue Transmission map (https://mrcdata.dide.ic.ac.uk/_dengue/dengue.php, доступно с июля 2018).

дополнительными расходами на проведение самого скрининг-теста, материально-техническое обеспечение, получение проб крови и информирование лиц о результатах.

Были проведены исследования с моделированием экономической эффективности использования стратегии массовой вакцинации, основанной на данных серопораженности^{52,61}, но не конкретно для оценки целевых территорий с уровнем серопораженности >80% в стране. Поскольку субнациональные территории 1-ого административного уровня с показателем серопораженности >80% встречаются редко, требуется точное определение местоположения для выявления небольших территорий с серопораженностью >80%. Широкомасштабные выборочные серологические обследования с относительно сложной выборкой будут необходимы для определения интенсивности передачи (например, серопораженность >80% среди 9-летних детей, с точным географическим расположением и затратами программы)¹².

Позиция ВОЗ

Живая аттенуированная вакцина против лихордки денге CYD-TDV, как было показано в клинических испытаниях, эффективна и безопасна для лиц, которые в прошлом уже были инфицированы вирусом денге (серопозитивные лица), но при этом создает повышенный риск возникновения тяжелой формы заболевания у тех, кто впервые подвергается инфицированию после вакцинации (серонегативные лица). Страны должны рассматривать вопрос о внедрении вакцины против лихорадки денге CYD-TDV только в том случае, если можно обеспечить минимизацию риска среди серонегативных лиц⁶².

В странах, рассматривающих вакцинацию, как часть своей программы по борьбе с лихорадкой денге, рекомендуется стратегия с проведением скрининга до вакцинации⁶³. В рамках этой стратегии вакцинация будет проводиться только среди лиц, перенесших в прошлом лихорадку денге (на основе теста на антитела или на основании задокументированного лабораторного подтверждения заболевания в прошлом). Если проведение скрининга до вакцинации невозможно, проведение вакцинации можно рассматривать в территориях, где недавно был зарегистрирован уровень серопораженности не менее 80% среди населения в возрасте 9 лет.

⁶¹ Zeng W et al. Cost-effectiveness of dengue vaccination in ten endemic countries. *Vaccine*. 2018;36(3):413–420.

⁶² Evidence to recommendation Table 1: Consideration of Dengue Vaccine. Geneva: World Health Organization; 2018 - http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/E2R_1_dengue_2018.pdf

⁶³ Evidence to recommendation Table 2: Seroprevalence and screening and vaccination strategy. Geneva: World Health Organization; 2018 - http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/E2R_2_dengue_2018.pdf

Скрининговые тесты должны обладать высокой специфичностью, чтобы избежать вакцинации действительно серонегативных лиц, и высокой чувствительностью, чтобы обеспечить вакцинацию большого числа серопозитивных лиц. Традиционно серологическое тестирование на специфический в отношении вируса денге IgG (например, денге IgG ELISA) доступно в большинстве эндемичных в отношении лихорадки денге стран и может использоваться для определения лиц, перенесших в прошлом лихорадку денге. Однако такие лабораторные тесты не позволяют получить результат непосредственно у постели больного. ДЭТ, тесты у постели больного, способствовали бы осуществлению стратегии, предусматривающей скрининг перед вакцинацией, но в настоящее время ни один из ДЭТ не был утвержден или лицензирован специально для выявления перенесенной в прошлом лихорадки денге. Использование доступных в настоящее время ДЭТ, содержащих IgG, несмотря на их более низкую чувствительность по сравнению с методом IgG ELISA в отношении определения перенесенной в прошлом лихорадки денге, может рассматриваться в условиях высокой передачи инфекции, пока не появятся другие улучшенные ДЭТ для определения серостатуса.

Скрининговый тест, по всей видимости, не обладает специфичностью в 100% из-за потенциальной перекрестной реактивности в отношении других флавивирусов. При высокой серопораженности в отношении лихорадки денге тест с более низкой специфичностью может быть приемлемым, так как число ошибочно привитых серонегативных лиц будет невелико. Стратегия, предусматривающая скрининг перед вакцинацией, может также рассматриваться в условиях низкой и умеренной передачи инфекции. При низком уровне серопораженности необходимо использование тестов с высокой специфичностью. Учитывая ограничения, касающиеся специфичности, некоторые серонегативные лица могут быть вакцинированы из-за ложного положительного результата теста. Более того, поскольку индуцированная вакциной защита от лихорадки денге у серопозитивных лиц является высокой, но не полной, у некоторых серопозитивных привитых лиц будет наблюдаться заболевание после вакцинации. Об этом необходимо сообщить вакцинируемому населению.

Решение об осуществлении стратегии, предусматривающей проведение скрининга перед вакцинацией с доступными в настоящее время тестами, потребует тщательной оценки на уровне страны, включая рассмотрение чувствительности и специфичности доступных тестов и местных приоритетов, эпидемиологию лихорадки денге, специфический для

страны уровень госпитализации с лихорадкой денге и приемлемость CYD-TDV и скрининговых тестов в экономическом плане.

Для принятия решения о реализации стратегии вакцинации, основанной на критерии серопораженности, без индивидуального скрининга в территориях с установленным уровнем серопораженности не менее 80% среди лиц в возрасте 9 лет потребуется проведение выборочных серологических обследований на высоком уровне (например, на районном и субрайонном уровнях). Необходима тщательная оценка практической осуществимости и стоимости проведения популяционного обследования на серопораженность. Необходимы коммуникации для соответствующего и полного разъяснения рисков вакцинации лиц с неизвестным серостатусом.

Вакцинация должна рассматриваться как часть комплексной стратегии по борьбе с лихорадкой денге и ее профилактике. Существует постоянная необходимость проводить направленные против других болезней профилактические мероприятия, такие как хорошо осуществляемая и устойчивая борьба с переносчиками болезней. Привитые и непривитые лица должны обратиться за неотложной медицинской помощью в случае возникновения симптомов, похожих на те, которые бывают при лихорадке денге. Вакцинированным пациентам должна предоставляться основанная на фактических данных медицинская помощь, как для всех пациентов с лихорадкой денге.

Выбор целевой группы для вакцинации

Вопрос, имеются ли возрастные специфические эффекты, независимые от серостатуса, является предметом проводимых научных исследований. В настоящее время вакцина должна применяться среди лиц определенного возраста, который в большинстве стран 9-45 лет. Целевая возрастная группа для вакцинации зависит от интенсивности передачи лихорадки денге в конкретной стране и будет ниже в странах с передачей высокой степени и выше в странах с низким уровнем передачи инфекции. Оптимальной целевой возрастной группой является возраст, до которого тяжелая форма лихорадки денге встречается чаще всего; это может быть установлено на основании данных эпиднадзора о плановом лабораторном подтверждении в больницах на национальном и субнациональном уровнях.

Календарь прививок

При отсутствии данных о действенности и безопасности вакцины при использовании менее 3 доз рекомендуется использовать CYD-TDV в соответствии с календарем прививок, предусматривающим 3 дозы, вводимые с интервалом в 6 месяцев. Если в силу

каких либо причин доза вакцины не может быть введена своевременно, нет необходимости возобновлять серию, следующую дозу серии следует вводить как можно скорее.

В настоящее время нет данных об использовании бустерных доз. Проводятся дополнительные исследования для определения пользы от бустерной дозы и оптимального времени ее введения. В настоящее время нет рекомендации относительно бустерной дозы.

Особые условия и особые группы населения

Ответные мероприятия на вспышку. CYD-TDV не следует рассматривать в качестве подхода для реагирования на вспышку.

Беременные женщины. CYD-TDV не рекомендуется для использования среди беременных и кормящих женщин, поскольку имеющихся данных о пользе такой вакцинации недостаточно. Однако согласно небольшому количеству данных, полученных в результате непреднамеренной вакцинации беременных женщин в ходе клинических испытаний, риск отсутствует. Если женщина забеременела, прежде чем все 3 дозы были введены, то остальные дозы следует вводить после завершения лактации.

Лица с ослабленным иммунитетом. Из-за отсутствия данных вакцинация CYD-TDV противопоказана лицам с ослабленным иммунитетом.

Путешественники. В отношении путешественников, которые уже переносили заболевание лихорадкой денге, или которые являются серопозитивными, вакцинация перед поездкой в места с высоким уровнем передачи инфекции может быть рассмотрена.

Эпиднадзор

Эпиднадзор за лихорадкой денге должен быть укреплен, особенно в контексте инфекций, имеющих клиническое сходство с лихорадкой денге (включая неожиданно появляющиеся инфекции, такие как лихорадка Зика). В отношении территорий, данные о которых недостаточны, необходимо дальнейшее изучение бремени лихорадки денге, которое возрастает. Использование стандартных определений случая заболевания рекомендуется для улучшения обмена и сопоставимости данных по регионам. С потенциальным увеличением ложноположительных результатов серологического тестирования лиц, привитых CYD-TDV, диагностическое тестирование острой фазы лихорадки денге должно перейти к вирусологическому подтверждению (например, как ПЦР), когда это

возможно. Использование данных эпиднадзора для мониторинга влияния программы вакцинации на население может быть проблематичным, поскольку из года в год непостоянство в передаче лихорадки денге может быть больше, чем ожидаемое влияние вакцины.

Приоритетные научные исследования

Существует острая необходимость в разработке высокоспецифичных и чувствительных ДЭТ для определения серостатуса в отношении лихорадки денге. Необходимо также проведение исследований для оценки календарей прививок с меньшим числом доз и необходимости в бустерных дозах. Для помощи в принятии решений в отношении политики необходимы исследования экономической эффективности на местном уровне. Рекомендуется провести научные исследования о том, как наилучшим образом осуществлять и интегрировать скрининг перед вакцинацией в рамках программы иммунизации.

Разработка безопасных, эффективных и приемлемых в экономическом плане вакцин против лихорадки денге для использования независимо от серостатуса по-прежнему является одной из приоритетных задач.