

Еженедельный эпидемиологический бюллетень

20 февраля 2015, 90-й год издания

№8, 2015, 90, 57-68

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

Менингококковые конъюгированные вакцины группы А: обновленные рекомендации, февраль 2015 г.

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. Документ по позиции ВОЗ в отношении менингококковых вакцин был опубликован в 2011 году и его рекомендации остаются в силе.¹ Это обновление касается предыдущих рекомендаций в отношении плановой иммунизации младенцев и детей младшего возраста, проживающих в странах Африканского менингитного пояса, менингококковой конъюгированной вакциной группы А; эти дополнения обсуждались на совещании СКГЭ в октябре 2014 года. Данные, представленные на этом совещании можно найти по адресу: http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/october/presentations_background_docs/en/.

С момента публикации документа по позиции ВОЗ в отношении менингококковой вакцины профилактические массовые кампании были проведены или проводятся в настоящее время в 17 из 26 стран Африканского менингитного пояса и более 217 миллионов человек получили моновалентную конъюгированную менингококковую вакцину группы А (MenA).² Исследование, проведенное в Чаде предоставило данные о влиянии конъюгированной менингококковой вакцины MenA на заболеваемость инвазивной формой менингита, вызываемой возбудителем серогруппы А и на носительство.³ Имеется две лицензированные вакцины: (i) MenAfriVac, содержащая в одной дозе 10 мкг очищенного полисахарида MenA конъюгированного со столбнячным анатоксином (PsA-TT) и предназначенная для лиц в возрасте 1 - 29 лет, и (ii) MenAfriVac 5 мкг, содержащая в одной дозе 5 мкг PsA-TT и предназначенная для младенцев и детей в возрасте 3-24 месяцев. Для ясности, в этом документе количества PsA-TT указаны для обеих вакцин.

Имеющиеся данные в отношении календаря прививок

Было проведено два двойных слепых рандомизированных контролируемых испытания моновалентной конъюгированной вакцины MenA: одно относительно дозировки вакцины среди 1200 здоровых младенцев и детей младшего возраста в Гане и относительно подтверждения числа доз среди 1500 младенцев и детей младшего возраста в Мали.⁴ Они были проведены с целью оценки безопасности и иммуногенности различных доз антигена и разных календарей прививок у детей в возрасте до 2 лет. При проведении обоих исследований оценивалась способность моновалентной конъюгированной вакцины MenA индуцировать иммунную память, а также безопасность и иммуногенность при применении вакцины одновременно с другими вакцинами, которые применяются для детей этой возрастной группы в рамках плановой иммунизации.

При проведении исследования в Гане проводилась оценка 3 дозировок PSA-TT вакцины: MenAfriVac 10 мкг, MenAfriVac 5 мкг, и PsA-TT 2.5 мкг (не лицензированной), которые вводились одновременно с другими вакцинами, применяемыми в плановом порядке с использованием двухдозового календаря с введением вакцины в возрасте 14 недель и 9 месяцев. Данные по иммуногенности были получены через 28 дней после введения каждой дозы и через 18-27 месяцев после введения последней дозы вакцины, в зависимости от изучаемой группы. После введения первой и второй дозы сероконверсия при применении вакцин MenAfriVac 5 мкг и 2.5 мкг была не ниже, чем при применении вакцины MenAfriVac 10 мкг, при этом не наблюдалось значительных

различий между исследуемыми группами в отношении титров сывороточных антител, которые определялись методом SBA с использованием кроличьего комплемента.

При проведении исследования в Мали проводилась оценка 2-х дозировок вакцины PsA-TT: MenAfriVac 10 мкг и MenAfriVac 5 мкг при их применении в рамках однодозового календаря прививок для детей в возрасте 9 месяцев или двухдозового календаря с введением вакцины в возрасте 9 и 15 месяцев, одновременного применения с другими плановыми вакцинами. Иммуногенность тестировалась через 28 дней после вакцинации и до 7 месяцев после последней вакцинации в обеих исследуемых группах, в которых проводилась иммунизация в соответствии с однодозовым календарем прививок. Гуморальный иммунный ответ на вакцину MenAfriVac 5 мкг был не ниже, чем индуцированный MenAfriVac 10 мкг, введённой в рамках двухдозового календаря прививок. С учетом сероконверсии через 28 дней после введения первой дозы в возрасте 9 месяцев, вакцина MenAfriVac 5 мкг показала результаты не хуже, чем вакцина MenAfriVac 10 мкг. Отсутствие отличия также было продемонстрировано на основе данных сероконверсии и средне-геометрических титров антител (GMTs) через 7 месяцев после вакцинации. При использовании конечного показателя сероконверсии однодозовый календарь прививок как при применении MenAfriVac 10 мкг, так и MenAfriVac 5 мкг не отличался по эффективности от двухдозового календаря при применении MenAfriVac 10 мкг.

Конъюгированная вакцина MenA является иммуногенной при применении в рамках однодозового календаря прививок у детей в возрасте 9-24 месяцев или в рамках двухдозового календаря прививок у детей в возрасте 3-9 месяцев.^{5, 6} Продолжительность защиты позднее 27 месяцев с момента введения последней дозы вакцины⁷ не известна, но мониторинг по этому поводу еще продолжается.

Используя имитационное моделирование, сравнивали несколько возможных календарей прививок с применением вакцины для стойкого контроля заболевания, вызываемого менингококковой инфекцией серогруппы A: при проведении массовых кампаний вакцинации, нацеленных на лиц в возрасте 1 - 29 лет (1), с последующим периодическим проведением кампаний вакцинации, нацеленных на детей в возрасте 1-4 лет (2) или проведением плановой вакцинации детей в возрасте 9 месяцев с (3) или без (4) изначальной кампании навестывающей вакцинации среди детей в возрасте 1 - 4 лет.⁸ Отмечалось значительное совпадение результатов, но плановая вакцинация младенцев в возрасте 9 месяцев привела к более низкой средней ежегодной заболеваемости по сравнению с массовыми кампаниями вакцинации, нацеленных на детей в возрасте 1-4 лет, при условии, что охват плановой вакцинацией был выше 60%. Таким образом, стратегия, позволяющая добиться самой низкой ежегодной заболеваемости и наиболее длительного промежутка времени, прежде чем заболевание возродится вновь, представляла собой внедрение вакцины в программу плановой вакцинации детей в возрасте 9 месяцев, через 5 лет после проведения первоначальных массовых кампаний, с осуществлением кампаний навестывающей вакцинации, нацеленной на невакцинированных детей в возрасте 1-4 лет.

Одновременное введение с другими вакцинами

При проведении исследований в Гане и Мали было продемонстрировано, что нет различия между группами лиц, которым вводились одновременно моновалентная конъюгированная вакцина MenA и плановые вакцины и контрольной группой, которая получала только плановые прививки отдельно (дифтерийный анатоксин, столбнячный анатоксин, цельноклеточная вакцина против коклюша, вакцины против гепатита В и вакцина против гемофильной инфекции типа b, оральная полиомиелитная вакцина, вакцина против желтой лихорадки, вакцины против кори и краснухи), в отношении большинства сравниваемых вакцин, как показали уровни иммунного ответа на введённый в плановом порядке антиген, которые достигали необходимого порогового значения. В нескольких случаях, когда было показано преимущество той или иной группы в силу того, что ожидаемые уровни иммунного ответа были ниже, чем предварительно ожидалось в отношении вводимого антигена или из-за наличия меньшего числа сывороток для тестирования чем требовалось, не наблюдалось статистически значимых различий в отношении средне-геометрическими титрами антител (GMT) или средне-геометрическими концентрациями (GMC)

между контрольной группой и группой, в которой применялась моновалентная конъюгированная вакцина MenA через месяц после вакцинации и после внесения поправок с учетом возраста, пола и концентрации препарата. Оценка иммуногенности вакцины при одновременном введении с ротавирусной вакциной и пневмококковой конъюгированной вакциной не проводилась.⁴

Безопасность

Младенцы и дети младшего возраста: При проведении исследования в Гане и Мали было введено 3315 доз моновалентной конъюгированной вакцины MenA. Реактогенность моновалентной конъюгированной вакцины MenA, вводимой одновременно с другими плановыми вакцинами для младенцев и детей младшего возраста, достигшим на момент вакцинации возраста 14-15 недель, была идентичной реактогенности, которая характерна при одновременном введении плановых вакцин. Локальные реакции в месте введения моновалентной конъюгированной вакцины MenA наблюдались у <11% младенцев и чаще всего были легкими и преходящими. При одновременной вакцинации с использованием моновалентной конъюгированной вакцины MenA по сравнению с применением только вакцин плановой программы вакцинации значительного повышения системных реакций отмечено не было. Не наблюдалось и статистически значимых различий в отношении частоты возникновения или тяжести побочных проявлений в течение 28 дней после вакцинации у младенцев, одновременно вакцинированных моновалентной конъюгированной вакциной MenA и вакцинами плановой программы вакцинации, по сравнению с группой детей, которые получили только плановые прививки, что демонстрирует сравнимую безопасность моновалентной конъюгированной вакцины MenA. В целом зарегистрированное число серьезных побочных проявлений (SAE) статистически не отличалось среди исследуемых групп в течение периода времени проведения циклов вакцинации, а также периода времени последующего наблюдения.

База данных по безопасности демонстрирует сравнительную характеристику в отношении безопасности вакцин MenAfriVac 5 мкг и MenAfriVac 10 мкг при их одновременном применении с другими рекомендуемыми вакцинами для плановой иммунизации детей младшего возраста и не показала каких-либо признаков наличия специфических побочных проявлений в отношении как MenAfriVac 5 мкг, так и MenAfriVac 10 мкг. Оба клинических испытания предоставляют данные о том, что обе формы выпуска вакцины MenAfriVac (5 мкг и 10 мкг) являются безопасными и хорошо переносятся.^{4, 9, 10}

Беременность и грудное вскармливание: При проведении обсервационного исследования в Гане проводилось сравнение показателей в отношении исхода беременности среди вакцинированных в процессе массовой кампании беременных женщин (1730 женщин) и беременных женщин, которые решили не вакцинироваться (919 женщин), а также контрольной группы женщин в прошлом не вакцинированных (3551 женщина). В результате проведенного исследования не было выявлено значительной разницы в отношении исхода беременности, включая общие показатели материнской, внутриутробной и неонатальной смертности, общие показатели самопроизвольных абортов, мертворожденности, перинатальной смертности, преждевременных родов, недоношенности детей, сокращения срока беременности и показателей частоты проведения кесаревых сечений.¹¹ Отсутствуют данные в отношении кормящих женщин, однако нет данных о том, что бактериальные вакцины или анатоксины, вводимые женщинам в период лактации, могут повредить развитию ребенка и лактация не считается противопоказанием для введения конъюгированной вакцины MenA.¹²

Обновленные рекомендации ВОЗ

ВОЗ подчеркивает важность завершения кампаний массовой вакцинации лиц в возрасте 1 – 29 лет во всех странах Африканского менингитного пояса, а также необходимости проведения высококачественного эпиднадзора и оценки программ вакцинации. Следующие рекомендации

являются дополнительными к тем, которые были представлены к документу по позиции ВОЗ в 2011 году.

ВОЗ рекомендует странам, завершающим кампании массовой вакцинации, внедрить менингококковую конъюгированную вакцину группы А в программы плановой иммунизации детей в течение 1-5 лет, с проведением однократной наверстывающей кампании для когорты детей, родившихся после проведения первичной кампании массовой вакцинации, которые не войдут в целевую возрастную группу программы плановой вакцинации. В регионах, где охват детской плановой вакцинацией в отношении менингококковой конъюгированной вакцины группы А составляет менее 60%, следует принять во внимание возможность периодического проведения кампаний вакцинации в качестве дополнительного мероприятия по отношению к плановой вакцинации, так как коллективный иммунитет может оказаться недостаточным для защиты не вакцинированных лиц.

ВОЗ рекомендует однодозовый календарь прививок с введением вакцины в возрасте 9 - 18 месяцев, в зависимости от местных программных и эпидемиологических особенностей, вакцина должна вводиться глубоко внутримышечно в переднелатеральную область бедра. Эта рекомендация для программ плановой иммунизации основана на формировании высокого уровня коллективного иммунитета в результате проведения кампаний массовой вакцинации, эпидемиологических данных относительно повозрастного распределения случаев заболевания, а также программных и экономических особенностях. Дети, пропустившие вакцинацию в рекомендуемом возрасте, должны быть вакцинированы как можно скорее. В особых случаях, когда имеется веская причина для вакцинации младенцев в возрасте младше 9 месяцев, следует применять для первичной иммунизации двухдозовый календарь прививок, начиная прививки с 3-х месяцев, с интервалом между дозами не менее 8 недель, учитывая данные относительно использования других полисахарид-протеиновых конъюгированных вакцин и иммунологические принципы. Вакцину MenAfriVac 5 мкг следует использовать для плановой вакцинации младенцев и детей младшей группы в возрасте от 3 до 24 месяцев. Вакцину MenAfriVac 10 мкг следует использовать при проведении кампаний наверстывающей иммунизации и периодических кампаний вакцинации лиц в возрасте от 12 месяцев и старше, до тех пор пока не будут проведены исследования, демонстрирующие, что вакцина MenAfriVac 5 мкг может использоваться для вакцинации более старших возрастных групп. Необходимость в бустерной дозе не установлена.

Была проведена оценка данных в отношении одновременного введения вакцины с другими вакцинами, но в разные места, и было выявлено, что это приемлемо относительно дифтерийного анатоксина, столбнячного анатоксина, цельноклеточной вакцины против коклюша, вакцины против гепатита В, вакцины против гемофильной инфекции типа b, оральной полиомиелитной вакцины, вакцины против желтой лихорадки, а также вакцин против кори и краснухи. Нет данных об одновременном введении с ротавирусной вакциной, пневмококковой конъюгированной вакциной и инактивированной полиомиелитной вакциной. Так как нет причин ожидать интерференцию с другими вакцинами, отсутствие этих данных не должно стать препятствием для одновременного введения вакцин и проведения его оценки в дальнейшем.

Вакцинация беременных женщин безопасна, как было продемонстрировано при хорошо проведенном наблюдательном исследовании. Поэтому беременные женщины должны быть включены в целевую возрастную группу при проведении кампаний массовой вакцинации.

¹ See No. 47, 2011, pp. 521–540.

- ² Meningitis Vaccine Project (<http://www.meningvax.org/index.php>, accessed December 2014).
- ³ Daugla DM, Gami JP, Gamougam K, et al. Effect of a serogroup A meningococcal conjugate vaccine (PsA-TT) on serogroup A meningococcal meningitis and carriage in Chad: a community study. *Lancet*. 2014; 383: 40–47.
-
- ⁴ Meningitis Vaccine Project and Partners. Results from the MenA conjugate vaccine (PsA-TT) randomized controlled trials in infants and young children: Executive summary. Geneva, World Health Organization, 2014 (http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/october/3_MenA_vaccine_trials_SAGE_01Oct2014.pdf?ua=1, accessed November 2014).
- ⁵ Grading of scientific evidence – table I: Efficacy of a single-dose MenA conjugate vaccination in immunocompetent children (9 to 24 months of age) against serogroup A meningococcal disease. Available at http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/mena_grad_efficacy_1_dose_children_9_24_months.pdf
- ⁶ Grading of scientific evidence – table II: Efficacy of a 2 dose schedule of MenA conjugate vaccination in immunocompetent children (3 to 9 months of age) against serogroup A meningococcal disease. Available at http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/mena_grad_efficacy_2_doses_children_3_9_months.pdf
- ⁷ Grading of scientific evidence – table III: Duration of protection conferred by MenA conjugate vaccination in immunocompetent children (3 to 24 months of age) against serogroup A meningococcal disease. Available at http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/mena_grad_duration_children_3_24_months.pdf
- ⁸ Karachaliou A, Trotter C. Modelling long-term vaccination strategies with MenAfriVac® in the African meningitis belt: Executive summary prepared for SAGE, October 2014. Geneva, World Health Organization, 2014 (http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/october/2_Modelling_MenAfriVac_SAGE_summary_30Sep2014.pdf?ua=1, accessed November 2014).
-
- ⁹ Grading of scientific evidence – table IV: Safety of MenA conjugate vaccination in immunocompetent children (3 to 24 months of age). Available at http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/mena_grad_safety_children_3_24_months.pdf
- ¹⁰ Out of 3315 doses of PsA-TT vaccine administered in the two studies (and out of a total of 9155 doses administered during the entire clinical development of the PsA-TT vaccine – 8 clinical studies²), 2 SAEs were assessed as related to vaccination: 1 febrile seizure that occurred on the day of vaccination and resolved within 24 hours in a 12-month-old child who received MenAfriVac 10 µg with DTwPHBVHib, and 1 facial oedema with onset on the day of vaccination and resolved within 48 hours in a 9-month-old child who received MenAfriVac 10 µg alone.
-
- ¹¹ See No. 29, 2014, pp. 329–331.
- ¹² Technical note: MenAfriVac vaccine campaigns in the African meningitis belt: Use of vaccine in pregnant and lactating women, 22 November 2010. Geneva, World Health Organization, 2010 (http://www.who.int/immunization/sage/4_WHO_Note_Vaccination_Pregnant_Women_during_MenA_conj_Campaigns_22Nov10_april_2011.pdf, accessed November 2014).