

Еженедельный эпидемиологический бюллетень

8 ФЕВРАЛЯ 2008 г., 83-й ГОД

№ 6, 2008, 83, 49–60

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

Брюшнотифозные вакцины: Документ с изложением позиции ВОЗ

В соответствии со своими полномочиями предоставлять государствам-членам ВОЗ рекомендации по политике в области здравоохранения ВОЗ издает серию регулярно обновляемых документов с изложением позиции ВОЗ по вакцинам и их комбинациям, которые используются против болезней, представляющих международное значение для общественного здравоохранения. Эти документы, в первую очередь, касаются применения вакцин в широкомасштабных программах иммунизации; обобщают основную информацию о соответствующих болезнях и вакцинах и представляют текущую позицию ВОЗ по их использованию в глобальном контексте. Документы рассматриваются рядом внутренних и внешних экспертов, и с апреля 2006 года их рассмотрение и окончательное утверждение проводится Стратегической консультативной группой экспертов ВОЗ (СКГЭ) по вакцинам и иммунизации. Документы с изложением позиции ВОЗ готовятся для использования сотрудниками национальных органов общественного здравоохранения и руководителями программ иммунизации. Однако эти документы могут представлять интерес и для международных финансирующих агентств, производителей вакцин, медицинской общественности, ученого сообщества и населения в целом.

Настоящий документ по брюшнотифозным вакцинам представляет обновленную информацию и предназначен заменить соответствующий документ, ранее опубликованный в Еженедельном эпидемиологическом бюллетене (*Weekly Epidemiological Record*)¹. Обновленные рекомендации были поддержаны на совещании СКГЭ в ноябре 2007 года².

Краткое изложение и выводы

Брюшной тиф – это острая системная инфекция, вызываемая возбудителем *Salmonella enterica*, серовар *Typhi*. Механизм передачи возбудителя *S.typhi* – фекально-оральный. Хотя эта инфекция, в основном, носит эндемичный характер, *S.typhi* потенциально может вызывать и эпидемии.

Данные, полученные, в основном, из стран Азии, Африки и Латинской Америки, показывают, что брюшной тиф остается одной из постоянных проблем общественного здравоохранения во многих развивающихся странах, где преобладающее число случаев заболевания регистрируется среди детей школьного возраста (5-15 лет). В ряде эндемичных регионов уровни заболеваемости среди детей в возрасте младше 5 лет те же, или даже выше, чем среди школьников.

По осторожным расчетам ВОЗ, ежегодно во всем мире регистрируется 21 миллион случаев брюшного тифа, из которых 1-4% заканчиваются летальным исходом. По оценкам, 90% этих случаев смерти приходится на Азию. Возрастающая множественная лекарственная устойчивость *S.typhi* снижает выбор терапевтических вмешательств, приводит к повышению затрат на лечение и к росту доли серьезных осложнений и летальных исходов.

На смену старой реактогенной инактивированной цельноклеточной вакцине, применявшейся в прошлом, пришли две брюшнотифозные вакцины нового поколения. В рамках широкомасштабных клинических испытаний были продемонстрированы безопасность и эффективность этих вакцин нового поколения – живой пероральной вакцины Ty21a и парентеральной Vi-полисахаридной вакцины, которые в настоящее время лицензированы во многих странах мира для вакцинации лиц в возрасте старше 2 лет. При введении одной дозы парентеральной Vi-вакцины примерно 70% вакцинированных приобретают защиту от брюшного тифа, подтвержденного посевом на гемокультуре; защитный эффект сохраняется в течение не менее 3 лет. Живая аттенуированная вакцина Ty21a выпускается в капсулах и в виде жидкой суспензии, вводится перорально по 1 дозе через день. Жидкая форма вакцины разрешена для использования у лиц в возрасте старше 2 лет, вакцина в капсулах – для лиц в возрасте старше 5 лет. Рекомендуемый календарь прививок жидкой Ty21a вакциной 3-4

¹ См. No.32, 2000, стр.257–264.

² См. No.1, 2008, стр.1–15.

дозами обеспечивает 53-78% защиту от подтвержденного брюшного тифа. Аналогичные уровни защиты достигаются при применении 4 доз вакцины Ty21a в капсулах. К настоящему времени нет четкой позиции по поводу необходимости ревакцинации при использовании Vi-полисахаридной вакцины и вакцины Ty21a, и решение этого вопроса зависит, кроме всего прочего, от местной эпидемиологической ситуации. Однако в большинстве эндемичных территорий представляется обоснованным введение 1 бустерной дозы соответствующей вакцины через 3-7 лет после первичной серии прививок. Необходимость введения последующих доз вакцины нуждается в дальнейшем изучении. Лицам, путешествующим из эндемичных в эндемичные территории, рекомендуется получить бустерную дозу вакцины через 1-7 лет в зависимости от принятой в стране политики в этом отношении.

В последние годы существенно улучшилась ситуация в отношении доступности и приемлемости в финансовом плане Vi-полисахаридной вакцины и вакцины Ty21a. В странах Азии прививки Vi-полисахаридной вакциной детей школьного и дошкольного (2-4 года) возраста трущоб крупных городов с высокой заболеваемостью были оценены в соответствии с критериями ВОЗ, как "экономически высокоэффективное мероприятие". Однако эффективность Vi-полисахаридной и Ty21a вакцин при применении у детей в возрасте младше 2 лет не была продемонстрирована, и поэтому ни одна из этих вакцин не используется для детей этой возрастной группы.

Принимая во внимание продолжающееся высокое бремя брюшного тифа и расширение лекарственной устойчивости к антибиотикам, а также учитывая безопасность, эффективность, возможность получения и финансовую доступность 2-х лицензированных вакцин (Vi-полисахаридной и Ty21a), страны должны рассмотреть вопрос о применении брюшнотифозных вакцин в рамках программ борьбы с эндемичными болезнями. В большинстве стран борьба с брюшным тифом потребует вакцинации только групп и популяций высокого риска. Принимая во внимание эндемичный характер брюшного тифа, а также наблюдаемую эффективность вакцинации в плане прекращения вспышек инфекции, рекомендуется использовать вакцинацию против брюшного тифа и при борьбе со вспышками.

Решения о программном использовании брюшнотифозных вакцин должны основываться на знании местной эпидемиологической ситуации. Важной информацией являются данные о группах населения, подверженных особому риску, об уровнях заболеваемости в разных возрастных группах, а также об уровне чувствительности преобладающих штаммов *S.typhi* к соответствующим противомикробным препаратам. В идеале анализ экономической эффективности должен быть частью процесса планирования.

Вакцинация детей школьного и/или дошкольного возрастов рекомендована там, где брюшной тиф в этих возрастных группах представляет собой значительную проблему для общественного здравоохранения, особенно в местах преобладания штаммов *S.typhi*, устойчивых к антибиотикам. Выбор стратегии проведения иммунизации (на базе школ или по месту жительства) зависит от таких факторов, как заболеваемость по возрастным группам, наличие групп населения особого риска, процент детей, посещающих школу, и решение о выборе стратегии принимается заинтересованными странами.

Вакцинацию против брюшного тифа можно предлагать лицам, путешествующим в регионы высокого риска в отношении брюшного тифа, особенно в эндемичные районы на срок более 1 месяца, и/или в места с преобладанием штаммов *S.typhi*, устойчивых к антибиотикам.

Все программы вакцинации против брюшного тифа должны осуществляться параллельно с другими мероприятиями, направленными на борьбу с инфекцией, включающими санитарно-просветительную деятельность, улучшение качества воды и санитарно-гигиенических условий, а также обучение медработников диагностике и лечению этого заболевания.

Общие сведения

Влияние на общественное здравоохранение

Брюшной тиф вызывает высоковирулентная и инвазивная энтеробактерия *Salmonella enterica*, серовар *Typhi* (*S.typhi*). Возбудитель поражает только человека. Обычно *S.typhi* попадают в организм через пищу или воду, загрязненные выделениями больных брюшным тифом или бессимптомных бактерионосителей. Хотя брюшной тиф считается, в основном, эндемичным заболеванием, временами регистрируются эпидемии, которые часто являются результатом выхода из строя системы водоснабжения и санитарно-гигиенической системы.

Улучшение бытовых условий и внедрение антибиотиков в конце 40-х годов в промышленно развитых странах привели к резкому снижению заболеваемости брюшным тифом и смертности от этой инфекции. Но в развивающихся регионах Азии, Африки и Латинской Америки эта инфекция продолжает оставаться проблемой для общественного здравоохранения, хотя уровни заболеваемости существенно варьируют как между странами, так и внутри них. По расчетным данным ВОЗ, в 2004 году глобальное бремя брюшного тифа достигало 21 миллиона случаев в год с 216 000 – 600 000 случаями летальных исходов, преимущественно среди детей школьного возраста и младше. Основное бремя этого заболевания ложится на страны Азии. В ряде регионов, особенно в Африке, определение бремени брюшного тифа затруднено из-за нехватки данных.

Преобладающая группа заболевших брюшным тифом – это дети. Данные проспективного эпиднадзора, осуществляемого в трущобах некоторых азиатских городов, показали, что ежегодная заболеваемость брюшным тифом (подтвержденная бактериологическим исследованием крови) в возрастной группе 5-15 лет может достигать 180-494 случаев на 100 000 населения³. В ряде этих районов показатели заболеваемости среди детей дошкольного возраста (младше 5 лет) те же, что и среди школьников, или даже превышают их, хотя именно школьный возраст традиционно считается основным для этой инфекции.

Серьезные осложнения развиваются примерно у 10% пациентов с брюшным тифом, особенно тогда, когда продолжительность болезни превышает 2 недели, а пациент не получил адекватного лечения. Расчетные уровни летальности при брюшном тифе колеблются от 1% до 4%; при этом уровни летальности среди детей младше 4 лет в 10 раз выше, чем среди детей более старшей возрастной группы (4,0% против 0,4%)⁴. Среди пациентов, не получающих лечение, уровни летальности могут достигать 10-20%.

Брюшной тиф, вызванный штаммами *S.typhi*, характеризующимися множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ), т.е. устойчивостью ко всем трем антибиотикам первого ряда (хлорамфеникол, ампициллин и ко-тримоксазол), ассоциируется с более тяжелым течением болезни и более высоким процентом осложнений и летальных исходов, особенно среди детей моложе 2 лет. Кроме того, по сравнению с брюшным тифом, вызванным чувствительными к антибиотикам штаммами, регистрируется в 10 раз более высокий уровень бактериального носительства после лечения⁵.

Общие затраты на лечение случая брюшного тифа в стационаре колеблются в Индии от \$129 в Калькутте до \$820 в Дели; в шести разных странах Азии эти затраты составили в среднем \$334 (Diseases of the Most Impoverished (DOMI) program)⁶. Штаммы *S.typhi*, характеризующиеся множественной лекарственной устойчивостью, ограничивают диапазон возможных вариантов эффективной терапии и значительно повышают затраты на лечение.

Возбудитель и заболевание

Возбудитель брюшного тифа относится к семейству *Enterobacteriaceae*, роду *Salmonella*. Сальмонеллы – это палочковидные грамотрицательные факультативно анаэробные бактерии с перитрихально расположенными подвижными жгутиками (H-антиген). *S.typhi* относится к виду *Salmonella enterica*, подвиду *enterica*, серовару *Typhi*. Помимо H-антигена, для *S.enterica* характерны два полисахаридных поверхностных антигена, один из которых – соматический O-антиген, а другой – капсульный Vi-антиген (антиген вирулентности). Последний ассоциируется с устойчивостью к комплемент-опосредованному лизису и с устойчивостью к активации комплемента альтернативным путем.

После внедрения *S.typhi* может достигнуть ретикулоэндотелиальной системы и внутриклеточно размножаться в макрофагах. Через 5-21 дней инкубационного периода у пациентов наблюдаются слабость, головная боль, боли в животе и повышение температуры. Запор, как правило, наблюдается у детей старшего возраста и у взрослых, в то время как у маленьких детей может наблюдаться диарея. Тяжелые формы брюшного тифа могут сопровождаться церебральными нарушениями, делирием и шоком, а иногда прободением кишечника и

³ Crump JA, Luby SP, Mintz ED. The global burden of typhoid fever. Bulletin of the World Health Organization, 2004, 82(5):346–353.

⁴ Bhutta ZA. Impact of age and drug resistance on mortality in typhoid fever. Archives of Diseases of Childhood. 1996, 75(3):214–217.

⁵ Parry CM. The treatment of multidrug-resistant and nalidixic acid-resistant typhoid fever in Viet Nam. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, 2004, 83:413–422.

⁶ Vollaard AM et al. Risk factors for typhoid and paratyphoid fever in Jakarta, Indonesia. Journal of the American Medical Association, 2004, 291(21):2607–2615.

кровотечением. Лица с ослабленной иммунной системой и страдающие ахлоргидрией, восприимчивы к более низким дозам *S.typhi* и подвержены повышенному риску развития тяжелой формы заболевания. Приблизительно 1-4% пациентов сохраняют *S.typhi* в своем кишечнике и желчном пузыре в течение месяцев или лет (бессимптомные носители).

Часто наблюдаемые неспецифические симптомы брюшного тифа нередко приводят к ошибочной постановке диагноза малярии, лихорадки денге, гриппа или других заболеваний, сопровождающихся повышением температуры. Подтверждение диагноза брюшного тифа требует выделения *S.typhi* методом посева крови или, иногда, посева костного мозга. Было показано, что метод культивирования костного мозга более чувствительный (примерно на 50%) по сравнению с методом посева крови. Однако в развивающихся странах в большинстве случаев эти анализы не проводятся, особенно в тех случаях, когда лечение заболевания проводится вне стационара.

Формирование лекарственной устойчивости

Появление штаммов *S.typhi* с множественной лекарственной устойчивостью в 1970-е и 1980-е годы привело к широкому применению фторхинолонов, таких как цiproфлоксацин и офлоксацин, в тех странах, где МЛУ стала проблемой. В начале 1990-х годов в Таджикистане и Вьетнаме были зарегистрированы вспышки брюшного тифа, вызванные штаммами со сниженной чувствительностью к препаратам из группы фторхинолонов. В 2005 году сообщалось, что сначала в Карачи (Пакистан), а затем и в Индии появились штаммы *S.typhi*, полностью устойчивые к цiproфлоксацину⁷. Недавно зарегистрированные в ряде стран Африки вспышки, вызванные штаммами с МЛУ, указывают на широкое распространение этих штаммов. Возрастающая проблема резистентности *S.typhi* к антибиотикам является одним из основных факторов, обуславливающих необходимость внедрения вакцинации против брюшного тифа на территориях высокого риска.

Защитный иммунный ответ

Как правило, после перенесенного брюшного тифа у пациента вырабатывается пожизненный иммунитет. Повторное заражение случается крайне редко, по крайней мере, в тех случаях, когда первичная инфекция не была остановлена на ранних этапах проведением антибиотикотерапии. Считается, что формирование защитного иммунитета против брюшного тифа требует как клеточной, так и гуморальной реакции организма. После естественного заражения специфические антитела обнаруживаются в крови и в кишечнике. Опыты, проведенные на животных, позволяют предположить, что в кишечнике важную роль может играть специфический секреторный IgA к О-антигену. Активность специфических цитотоксических Т-лимфоцитов (CTL) наблюдалась после введения пероральной живой аттенуированной вакцины.

Брюшнотифозные вакцины

В настоящее время на международном рынке имеются две брюшнотифозные вакцины, продемонстрировавшие безопасность и эффективность, – Vi-полисахаридная вакцина для парентерального введения и пероральная вакцина Ty21a. Эти вакцины должны заменить старую и относительно реактогенную цельноклеточную вакцину, инактивированную разогретым фенолом или ацетоном.

Vi-полисахаридная вакцина

Впервые эта субъединичная вакцина была лицензирована в Соединенных Штатах в 1994 году. В состав вакцины входит очищенный капсулярный Vi-полисахарид, полученный из штамма Ty2 *S.typhi*. При вакцинации, независимо от Т-клеток, вырабатываются IgG-антитела, и введение дополнительных доз вакцины не усиливает этот ответ. Вакцина вводится подкожно или внутримышечно. Разовая доза для человека содержит примерно 25 мкг антигена. Вакцина сохраняет стабильность в течение 6 месяцев при температуре хранения 37°C и в течение 2-х лет при температуре 22°C. Рекомендуется хранить вакцину при температуре 2-8°C. Vi-вакцина не вызывает адекватный иммунный ответ у детей в возрасте младше 2 лет.

Календарь прививок

Вакцина лицензирована для применения у лиц в возрасте 2 лет и старше. Для вакцинации требуется только одна доза, и иммунитет формируется через семь дней после прививки. Для поддержания защитного иммунитета

⁷ Chau TT et al. Antimicrobial drug resistance of Salmonella enterica Serovar Typhi in Asia and molecular mechanism of reduced susceptibility to the fl uoroquinolones. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2007, 51(12):4315–4323.

рекомендуется каждые три года проводить ревакцинацию. Vi-полисахаридную вакцину можно вводить одновременно с другими вакцинами, предназначенными для вакцинации путешественников, такими, например, как против желтой лихорадки и гепатита А, а также с вакцинами, включенными в программы плановой иммунопрофилактики у детей.

Безопасность

При проведении вакцинации Vi-полисахаридной вакциной более 11 000 детей в Южной Африке, примерно 7000 лиц в возрасте 5-44 года в Непале, около 130 000 лиц в возрасте 3-50 лет в Китае⁸ и почти 195 000 лиц в 5 регионах Азии не было отмечено серьезных побочных проявлений, и наблюдались только минимальные местные реакции на прививку. Также было доказано, что Vi-полисахаридная вакцина хорошо переносится и является безопасной при одновременном ее введении с вакцинами, применяемыми в рамках плановой иммунизации детей. Более того, было доказано, что ревакцинация детей в возрасте 9-14 лет через 2 года после введения первой дозы Vi-полисахаридной вакцины также является безопасной.

Противопоказаний к применению этой вакцины нет, за исключением острой аллергической реакции на компоненты вакцины в прошлом. Хотя Vi-полисахаридная вакцина безопасна для ВИЧ-инфицированных лиц, индуцирование защитных антител напрямую зависит от уровня CD4 положительных Т-клеток.

Степень и длительность защиты

Vi-полисахаридная вакцина вызывает выработку сывороточных IgG-антител к Vi-полисахариду у 85-95% взрослых и детей в возрасте старше 2 лет. Предложено считать уровень сывороточных Vi-антител не менее 1,0 мкг/мл серологическим маркером защиты от брюшного тифа. В ходе рандомизированного контролируемого испытания двойным слепым методом эффективности вакцины было показано, что среди более 11 000 детей из Южной Африке, получивших прививку, эффективность вакцины через 21 месяц была на уровне 64%, снижаясь до 55% через три года после вакцинации; у более 50% этих детей защитные титры антител сохранялись в течение 10 лет после прививки⁹. Другое рандомизированное контролируемое исследование по эффективности вакцины, которое проводилось в Непале среди 6900 лиц в возрасте 5-44 года, показало, что после 17 месяцев наблюдения вакцина обеспечивала 72% защиту у привитых. В юго-западной части Китая проводилось рандомизированное полевое испытание двойным слепым методом, в рамках которого 131 000 лиц в возрасте 5-30 лет были привиты 30 мкг (1 доза) Vi-антигена местного производства. Было показано, что в течение 19 месяцев наблюдения после прививки вакцина обеспечивала 69% защиту (72% среди школьников) от брюшного тифа, подтвержденного путем бактериологического исследования крови. Дальнейшее наблюдение за этой исследуемой группой населения в течение третьего года после вакцинации позволило получить клинические доказательства защиты от инфекции примерно у 50% привитых.

Эффективность и результат вакцинации Vi-полисахаридной вакциной

В ряде провинций Китая было продемонстрировано влияние на население прививок Vi-полисахаридной вакциной, которые проводились как в эндемичных территориях, так и в условиях эпидемий. В г.Гуйлин провинции Гуангси в 1995 году начали осуществлять программу вакцинации детей школьного возраста, студентов и работников пищевого сектора, а также проживающих в районах вспышек брюшного тифа. В течение 1995-2006 годов ревакцинация проводилась каждые 3 года. Средний уровень охвата прививками студентов составлял 60-70%, а среди других целевых групп достигал 80-85%. По сравнению со средним показателем заболеваемости брюшным тифом в годы, предшествующие вакцинации, который среди общего населения составлял 47/100 000, а среди студентов – 61/100 000, заболеваемость в 2006 году снизилась до 0,2-4,5/100 000 во всех исследуемых группах.

В течение этого периода влияние таких фактов, как улучшение качества воды и санитарно-гигиенических условий, было, скорее всего, достаточно скромным, что подтверждается ростом заболеваемости другой кишечной инфекцией, вызываемой *S.paratyphi A*.

Произведенная в Китае Vi-полисахаридная вакцина применялась на ранних этапах развития вспышки инфекции среди студентов, и продемонстрировала защитную эффективность в 71%, что сопоставимо с 73%-ной эффективностью этой вакцины, применяемой в рамках кампании по вакцинации школьников. Аналогичные

⁸ Yang NH et al. An outbreak of typhoid fever, Xing-An county, People's Republic of China, 1999: estimation of the field effectiveness of Vi polysaccharide typhoid vaccine. *Journal of Infectious Diseases*, 2001, 183(12): 1775–1780.

⁹ Keddy KH et al. Persistence of antibodies to *Salmonella typhi* Vi capsular polysaccharide vaccine in South African school children ten years after immunization. *Vaccine*, 1999, 17(2):110–113.

данные получены и по результатам кампании массовой вакцинации 20 000 российских военнослужащих, находившихся в г. Душанбе, Таджикистан, в период большой эпидемии брюшного тифа в 1996-1997 годах. Была продемонстрирована защитная эффективность Vi-полисахаридной вакцины среди лиц, которые подвергались высокому риску заражения *S.typhi*¹⁰.

Вакцина Ty21a

Эта пероральная вакцина, впервые лицензированная в Европе в 1983 году, а затем в США в 1989 году, состоит из живого аттенуированного штамма Ty2 *S.typhi*, в котором химическим способом была вызвана мутация различных генов, в том числе генов, ответственных за выработку Vi-антигена. Лиофилизированная вакцина имеется в двух лекарственных формах: в капсулах с растворяющейся в кишечнике оболочкой или в виде жидкой суспензии. Вакцина Ty21a в капсулах часто применяется среди лиц, путешествующих в развивающиеся страны, а вакцина в виде жидкой суспензии, вероятно, должна использоваться органами здравоохранения в программах вакцинации детей в развивающихся странах. Жидкая форма представляет собой вакцину в одном пакете и буфера в другом, которые смешиваются с водой до приема внутрь. На степень иммунной защиты заметно влияют число доз и интервал между их приемом. До настоящего момента не проводилось полевых испытаний для документального подтверждения эффективности вакцины Ty21a у детей в возрасте младше 3 лет. Вакцину Ty21a следует хранить при температуре 2-8°C; при температуре 25°C активность вакцины сохраняется в течение примерно 14 дней.

Календарь прививок

Капсулы разрешено использовать среди лиц старше 5 лет; жидкую вакцину можно вводить, начиная с 2-летнего возраста. Обе формы вакцины вводятся через день; для вакцины в капсулах рекомендуется 3 дозы вакцины на курс или, как в Канаде и США, 4 дозы; для жидкой формы рекомендуется 3 дозы на курс. При 3-кратном режиме вакцинации защитный иммунитет формируется через 7 дней после приема последней дозы. В Австралии и Европе для лиц, проживающих в эндемичных регионах, рекомендуется повторять такой курс вакцинации каждые 3 года; а для лиц, путешествующих из эндемичных в эндемичные страны, - каждый год. В Северной Америке для всех рекомендуется бустерная доза вакцины через 5 (США) или 7 лет (Канада), независимо от того, эндемичен ли брюшной тиф в стране проживания или нет. Вакцину Ty21a можно вводить одновременно с другими вакцинами, включая живые вакцины против полиомиелита, холеры и желтой лихорадки или комбинированную вакцину против кори-паротита-краснухи (КПК).

Безопасность и меры предосторожности

Вакцина Ty21a прекрасно переносится, а побочные проявления отмечаются редко. В трех рандомизированных контролируемых с плацебо исследованиях эффективности обеих форм вакцины, проводимых двойным слепым методом в Чили и Индонезии, в которых участвовало около 325 000 школьников, была проведена оценка реактогенности вакцины посредством активного эпиднадзора. При сравнении привитых и контрольных групп показатели частоты случаев диареи, рвоты, повышения температуры и высыпаний существенно не различались¹¹. За три дня до и в течение трех дней после прививки следует прекратить прием прогормональных и антибиотиков, так как эти препараты могут нанести вред живым бактериальным вакцинам. Маловероятно, что вакцина будет эффективной, если у вакцинируемого наблюдается диарея. Неизвестно, может ли эта живая аттенуированная вакцина при приеме беременной женщиной нанести вред плоду. Вакцина Ty21a может применяться среди ВИЧ-инфицированных лиц без симптомов заболевания, пока число Т-клеток (CD4) выше 200/мм³.

Степень и длительность защиты

Через три года после проведения широкомасштабных полевых испытаний вакцины среди детей в Чили, Египте и Индонезии эффективность вакцины Ty21a в капсулах составляла 33-67%; соответствующая эффективность при приеме разрешенной к применению жидкой формы вакцины Ty21a достигала 53-78%. При приеме капсулированной вакцины четвертая доза значительно повышала защитную эффективность вакцины. В рамках 2 испытаний среди школьников в Чили было отмечено, что эффективность вакцины в капсулах с

¹⁰ Tarr PE et al. Considerations regarding mass vaccination against typhoid fever as an adjunct to sanitation and public health measures: potential use in an epidemic in Tajikistan. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, 1999, 61(1):163-170.

¹¹ Levine MM. Typhoid fever vaccines. In: Plotkin AS, Orenstein WA, eds. Vaccines, 4th ed. Philadelphia, WB Saunders Company, 2004:1057-1093.

растворяющейся в кишечнике оболочкой достигала 67% через 3 года и 62% через 7 лет после прививки, тогда как жидкая форма вакцины обеспечивала 77% защиту через 3 года, и через 7 лет наблюдения этот показатель оставался неизменным.

В г.Сантьяго, Чили, проведение широкомасштабной иммунизации вакциной Ty21a, похоже, также обеспечивало формирование коллективного иммунитета, так как в течение 3 лет после проведения широкомасштабной вакцинации в городе заболеваемость брюшным тифом среди невакцинированного населения постепенно снизилась на 30% от исходного общего показателя заболеваемости¹². Более того, в рамках рандомизированных контролируемых полевых испытаний в г.Сантьяго было обнаружено, что 2 или 3 дозы вакцины Ty21a, введенных в капсулах с растворяющейся в кишечнике оболочкой, обеспечивали защиту на уровне 42% и 56%, соответственно, против заболевания, вызываемого *S. enterica*, серовар *Paratyphi B*.

Эффективность и результаты прививок вакциной Ty21a

До настоящего времени вакцина Ty21a в основном применялась для вакцинации путешественников, а не для борьбы с эндемичным брюшным тифом в развивающихся странах. Однако крупномасштабные долицизионные испытания вакцины, в которых участвовало почти полмиллиона детей из чилийских школ, продемонстрировали возможность применения и приемлемость этой вакцины в таких ситуациях. Результаты, полученные в ходе проведения крупного рандомизированного плацебо-контролируемого изучения вакцины Ty21a среди школьников в возрасте 6-7 лет, продемонстрировали эффективность и практичность применения жидкой формы этой вакцины.

Инактивированная цельноклеточная вакцина

В ряде развивающихся стран все еще продолжают применять цельноклеточную вакцину. Однако, учитывая относительно высокую реактогенность, эту вакцину следует заменить на Vi-полисахаридную вакцину или вакцину Ty21a. Первичный курс прививок инактивированной цельноклеточной вакциной состоит из 2-х доз вакцины, введенных подкожно с интервалом 4 недели; введение бустерной дозы рекомендуется каждые 3 года. При проведении контролируемых испытаний эффективность цельноклеточной вакцины достигала 51-67%. В рамках полевых испытаний отмечалась связь между введением цельноклеточной вакцины и повышением температуры и системными реакциями у 9-34% привитых, а в 2-17% случаев привитые были вынуждены на короткий срок пропускать посещения школы или работы. За исключением редких случаев анафилактических реакций, летальных исходов, связанных с вакцинацией, или случаев хронической инвалидности не отмечалось.

Общая позиция ВОЗ в отношении новых вакцин

Вакцины для широкого применения в рамках мероприятий общественного здравоохранения должны отвечать действующим требованиям ВОЗ в отношении их качества¹³: быть безопасными и оказывать значительное влияние на соответствующую заболеваемость во всех целевых группах населения; если вакцины предназначены для детей грудного и младшего возраста, они должны легко вписываться в действующий календарь прививок национальных программ иммунизации детей и его временные рамки; вакцины не должны существенно влиять на формирование иммунного ответа на другие вакцины, вводимые одновременно; должны отвечать общим техническим ограничениям, например, в отношении хранения в условиях холодной цепи и возможностей хранения; при ценообразовании должны учитываться возможности различных рынков.

Позиция ВОЗ в отношении брюшнотифозных вакцин

Как Vi-полисахаридная вакцина для парентерального введения, так и живая пероральная вакцина Ty21a доступны в международных масштабах и характеризуются доказанными безопасностью, эффективностью и программными результатами. Доступность и приемлемость этих вакцин в финансовом отношении за последние годы существенно улучшились в результате повышения производственных мощностей как в развитых, так и в развивающихся странах. Однако эффективность вакцин среди детей в возрасте младше 2 лет не была продемонстрирована, и поэтому ни одна из этих вакцин не разрешена для применения в этой возрастной группе.

¹² Levine MM et al. Progress in vaccines against typhoid fever. Reviews of Infectious Diseases, 1989, 11, suppl 3: S552-S567.

¹³ GPV policy statement on vaccine quality. Geneva, World Health Organization, 1997 (available at: <http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF/www9637.pdf>; accessed January 2008).

Учитывая сохраняющееся высокое бремя брюшного тифа и рост устойчивости *S.typhi* к антибиотикам, а также безопасность, эффективность, практичность и финансовую доступность 2-х лицензированных вакцин (Vi-полисахаридной и Ty21a), страны должны рассмотреть вопрос об использовании брюшнотифозных вакцин для борьбы с этой эндемичной инфекцией. В большинстве стран борьба с этим заболеванием потребует проведения вакцинации только групп населения высокого риска. Где необходимо, следует гармонизировать применение брюшнотифозных вакцин с плановыми прививками, которые выполняются в рамках национальной программы иммунизации.

Вакцинация школьников и/или детей дошкольного возраста рекомендована в тех регионах, где заболеваемость брюшным тифом в этих возрастных группах представляет собой значительную проблему для общественного здоровья, в особенности там, где преобладают штаммы *S.typhi*, устойчивые к антибиотикам. Выбор стратегии проведения прививок (вакцинация в школах или по месту жительства) зависит от таких факторов, как заболеваемость по возрастным группам, наличие групп населения особого риска и доля учащихся в школах; решение о стратегии принимается каждой страной индивидуально. Кроме того, выбор Vi-полисахаридной вакцины или вакцины Ty21a будет зависеть от возможностей местной программы иммунизации и факторов, связанных с материально-техническим обеспечением и культурными особенностями населения.

Принимая во внимание эпидемический потенциал брюшного тифа, а также данные об эффективности вакцинации в отношении прерывания вспышек, вакцинация против брюшного тифа рекомендована и для борьбы со вспышками инфекции. Так, данные, полученные из Китая, позволяют предположить, что программное применение Vi-полисахаридной вакцины в выбранных регионах может обеспечить хороший контроль за инфекцией в течение 4-5 лет, а также, что иммунизация с применением Vi-полисахаридной вакцины в равной степени эффективна в отношении борьбы со вспышками брюшного тифа и для снижения заболеваемости.

Принятие решения о программном применении или неприменении брюшнотифозных вакцин должно основываться на детальном анализе местной эпидемиологической ситуации. Требуются дополнительные эпидемиологические данные, особенно из стран Африки. Приоритет должен отдаваться укреплению систем эпиднадзора, включая дозорный эпиднадзор среди групп дошкольников (2-4 года) и школьников (5-15 лет). Важной информацией являются данные о чувствительности превалирующих штаммов *S.typhi* к соответствующим антимикробным препаратам. Дальнейшее внимание следует уделить разработке достоверных и соответствующих методов диагностики *S.typhi* для развивающихся стран.

В идеале, когда рассматриваются возможности программного применения брюшнотифозных вакцин, в процесс планирования следует включать проведение анализа экономической эффективности вакцинации. В ряде крупных городов Азии проведение вакцинации среди дошкольников и школьников, проживающих в трущобах с высокой заболеваемостью брюшным тифом, оценивается как высоко эффективное с экономической точки зрения (затраты на DALY (годы жизни с учетом инвалидности) составили \$177-674) (Программа DOMI); при этом рассматривались затраты на лечение заболевания только со стороны государственного сектора.

Все программы вакцинации против брюшного тифа следует осуществлять в контексте других усилий по борьбе с этой инфекцией, включая санитарное просвещение, улучшение качества воды и санитарно-гигиенических условий и обучение медработников по вопросам диагностики и лечения брюшного тифа. Улучшение качества воды и санитарно-гигиенических условий, а также санитарное просвещение населения являются действенными методами борьбы с брюшным тифом, но во многих странах, где брюшной тиф является эндемичным, эти меры осуществляются медленными темпами.

Все путешествующие в эндемичные регионы лица потенциально подвергаются риску заболевания брюшным тифом, хотя, в целом, риск достаточно низкий в туристических и деловых центрах этих стран, где условия проживания, санитарно-гигиенические условия и гигиена питания обеспечиваются на высоком уровне. Вакцинацию против брюшного тифа следует предлагать лицам, направляющимся в регионы с высоким риском заражения брюшным тифом, особенно тем, кто будет находиться в эндемичных районах более 1 месяца, и/или там, где преобладают штаммы *S.typhi*, устойчивые к антибиотикам.

Хотя Vi-полисахаридная вакцина и вакцина Ty21a обеспечивают приемлемые уровни защиты и являются безопасными, требуется разработка улучшенных вакцин против брюшного тифа. Такие вакцины должны обеспечивать формирование более продолжительного иммунитета и более высокого его уровня во всех возрастных группах, включая детей в возрасте младше 2 лет, желательно без необходимости введения

бустерной дозы. В то же время эндемичные страны должны рассмотреть наиболее оптимальные подходы к применению Vi-полисахаридной вакцины и вакцины Ty21a среди детей в возрасте старше 2 лет.