

Еженедельный эпидемиологический бюллетень

28 апреля 2017 года, 92-й год

№ 17, 2017, 92, 205-228

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

Коревые вакцины: документ по позиции ВОЗ-апрель 2017

Введение

В соответствии с возложенными на организацию обязанностями предоставлять государствам- членам рекомендации по вопросам политики 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.

Этот документ по позиции включает наиболее современные данные о разработках в области кори, а также отмену первоначальных критериев для введения второй плановой дозы вакцины, содержащей коревой компонент (ВСК2), рекомендации по поводу того, когда вакцинировать младенцев в возрасте старше 6 месяцев, рекомендации относительно ревакцинации ВИЧ-инфицированных детей, получающих высокоактивную антиретровирусную терапию (ВААРТ). Документ заменяет аналогичный документ по позиции ВОЗ 2009 года.² Рекомендации по использованию коревых вакцин обсуждались СКГЭ в ноябре 2013 года, октябре 2015 и октябре 2016 гг.; данные, представленные на этих совещаниях могут быть получены на www.who.int/immunization/sage/meetings/2013/november/presentations_background_docs/en/ , www.who.int/immunization/sage/meetings/2015/october/presentations_background_docs/en/, www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/october/presentations_background_docs/en/.

Общие данные

Эпидемиология

Корь одна из наиболее контагиозных инфекций человека. Она вызывается вирусом кори и наблюдается как сезонное заболевание в эндемичных территориях. В тропиках большинство случаев кори наблюдается в течение сухого сезона, тогда как в зонах умеренного климата пик заболеваемости приходится на конец зимы и начало весны.

До внедрения коревой вакцины в 1963 году крупные эпидемии случались примерно каждые 2 - 3 года, и по оценкам ежегодно во всем мире наблюдалось 30 миллионов случаев кори и более 2 миллионов смертей, и более 95% лиц к 15-летнему возрасту переболели корью.³

Корь может быть предотвращена и элиминирована путем вакцинации. В 2000-2015 гг. заболеваемость корью снизилась в мире на 75% с 146 до 35 случаев на миллион населения. В 2015 году, согласно оценкам, в мире зафиксировано 134 200 летальных исходов, вызванных корью, что на 79% ниже по сравнению с 2000 годом.⁴

Средний возраст заболевания корью зависит от биологических и эпидемиологических факторов, главным образом от коллективного иммунитета и показателя рождаемости. В определенных условиях (низкий уровень доходов населения или лагеря беженцев), низкий коллективный иммунитет, высокие показатели рождаемости и высокая плотность населения, приводят к повышенной передаче вируса в младших возрастных группах, включая младенцев и детей дошкольного возраста. По мере увеличения охвата вакцинацией, средний возраст заболевания может сместиться на подростков и молодежь. Эти более старшие группы остаются восприимчивыми, так как не были привиты или подвержены воздействию дикого вируса кори из-за снижения передачи среди более младших привитых групп.⁵ При отсутствии усилий по вакцинации более старших восприимчивых групп населения, внедрение вируса кори может привести к возникновению вспышки, отражающей неполноценный иммунный статус этих возрастных когорт.

В 2010 году Всемирная ассамблея здравоохранения (ВАЗ) определила 3 основные фазы на пути борьбы с корью к 2015 году: (1) увеличение планового охвата первой дозой вакцины, содержащей коревой компонент, детей в возрасте 1 года до $\geq 90\%$ на национальном уровне и $\geq 80\%$ в каждом районе; (2) снижение заболеваемости корью в мире до менее 5 случаев на миллион населения; и (3) снижение смертности от кори на глобальном уровне на 95% по сравнению с показателями 2000 года.⁶ В 2012 году ВАЗ одобрила Глобальный план действий в отношении вакцин с целью элиминации кори в 4-х из 6-ти Регионов ВОЗ к 2015 году и в 5-ти Регионах к 2020 году.⁷ Государства-члены во всех Регионах ВОЗ утвердили цели по элиминации кори, которые должны быть достигнуты к 2020 году или ранее. Элиминация кори была подтверждена в Американском Регионе в сентябре 2016 года.⁸

Элиминация кори определяется как прерывание передачи кори в определенной географической территории, которое длится не менее 12 месяцев, и подтверждается после сохранения этого статуса в течение не менее 36 месяцев. Для прекращения передачи вируса кори необходим высокий коллективный иммунитет, что связано с её высокой контагиозностью. Порог коллективной защиты населения от кори является самым высоким из всех управляемых инфекций и варьирует в различных условиях, колеблясь от

89% до 94%.⁹ Математическое моделирование оценило порог коллективной защиты в Соединенных Штатах Америки (США) в 92-95%.¹⁰ В 2015 году, глобальный охват первой дозой коревой вакцины по расчётам составил 85% (от 74% в Африканском Регионе до 96% в Регионе для стран западной части Тихого океана), такой охват остается неизменным с 2009 года. Хотя по оценкам глобальный охват второй дозой вакцины, содержащей коревой компонент, неуклонно растет с 2000 года, он достиг только 61% в 2015 году. Несмотря на широкое использование коревых вакцин во всем мире, корь остается одной из основных причин смерти и инвалидности в странах с недостаточно развитой инфраструктурой здравоохранения. По оценкам среди 20,8 млн. младенцев, которые не получили первую дозу коревой вакцины в 2015 году, 53% проживали в 6 странах: Индии (3,2 млн.), Нигерии (3 млн.), Пакистане (2 млн.), Индонезии (1,5 млн.), Эфиопии (0,7 млн.) и Демократической Республике Конго (0,6 млн.).⁴ В странах, где вакцинация существенно снизила заболеваемость корью, неспособность поддерживать очень высокий уровень охвата иммунизацией детей во всех районах приведет к возрождению заболевания.

Возбудитель

Вирус кори, относящийся к роду *Morbivirus* семейства *Paramyxoviridae*, представляет собой одноцепочный, РНК отрицательный, содержащий оболочку вирус. Хотя восприимчивые обезьяны могут быть инфицированы вирусом кори, не существует значимого резервуара кори среди животных, и человек является исключительным источником инфекции. Передача, главным образом, осуществляется от человека к человеку воздушно-капельным путем и наблюдается только при непосредственном контакте с инфицированными выделениями. Передачи от подвергшихся воздействию инфекции иммунных лиц не отмечалось. Существует лишь один антигенный тип вируса кори. Поскольку на протяжении десятилетий вирус остаётся с неизменной монотипичной антигенной структурой, изменение эффективности вакцины не наблюдалось.^{11,5} Геном кодирует 8 белков, включая гемагглютинин (Н), и гибридный, белок (F), которые являются поверхностными белками важными для проникновения в клетку. Пожизненный иммунитет, возникающий после заболевания, характеризуется нейтрализующими антителами в отношении белка Н.¹² Изучение нуклеотидной последовательности генома вируса кори пока выявило 24 разных генотипов, которые могут использоваться для отслеживания передачи и верификации элиминации.¹³ Последние данные дают право полагать, что вирус кори сначала появляется в нижних отделах дыхательных путей, где он, вероятно, проникает в альвеолярные макрофаги и субэпителиальные дендритные клетки. Затем вирус попадает в региональные лимфатические узлы, в результате чего происходит его репликация в лимфатической системе, возникает виремия и лейкопения.³

Заболевание

Инкубационный период обычно составляет 10-14 дней (колеблется от 7 до 23 дней¹⁴) с момента воздействия вируса до появления первых симптомов, в виде кашля, высокой температуры тела, недомогания, конъюнктивита и ринита. Характерная кореподобная сыпь появляется через 2-4 дня после начала продромального периода. Пациенты обычно

становятся заразными приблизительно за 4 дня до появления сыпи и в течение 4 дней после высыпания, когда уровень вируса в дыхательных путях является наиболее высоким.^{15,16} Типичная макулопапулезная сыпь часто сопровождается лихорадкой, достигающей 39.0-40.5°C. До начала появления сыпи на слизистой полости рта наблюдаются голубовато- белые пятна Коплика, которые являются патогномичным признаком кори. В неосложнённых случаях кори состояние больных обычно улучшается к 3-ему дню после появления сыпи, и полное выздоровление наступает через 7-10 дней после начала заболевания.¹⁷

Тяжесть течения кори широко варьирует в зависимости от нескольких факторов заболевшего и факторов окружающей среды. Риск развития тяжелой формы кори или смертельного исхода возрастает среди детей в возрасте менее 5 лет, и лиц, проживающих в условиях перенаселенности, которые страдают от недостатка питания, особенно сопровождающегося дефицитом витамина А, и у которых имеются иммунологические нарушения, такие как СПИД. Осложнения возникают примерно в 30% случаев в зависимости от возраста и предрасполагающих факторов.¹⁷ К наиболее распространенным осложнениям кори относятся средний отит, ларинготрахеобронхит (круп), диарея и пневмония. У детей, проживающих в развитых странах, средний отит наблюдается в 7-9% случаев, диарея в 8% случаев, пневмония в 1-6%.^{17,3} Постинфекционный энцефалит наблюдается приблизительно у 1-4 на 1000-2000 случаев кори, а подострый склерозирующий панэнцефалит (ПСПЭ) развивается через несколько лет после инфекции у 1 на 10 000-100 000 случаев кори.¹⁸ К особенно тяжелым осложнениям кори, которые возникают у лиц с ослабленным иммунитетом, относятся острый прогрессирующий энцефалит (коровой острый некротический энцефалит), и типичная гигантоклеточная пневмония.³ В развивающихся странах может возникнуть стойкая диарейная энтеропатия с потерей белка, особенно среди младенцев. В странах, где недостаток питания, особенно дефицит витамина А, и воздействие других инфекционных болезней являются обычным явлением, показатель летальности обычно составляет 3-6%, но может достигать 30%, особенно среди перемещённых или изолированных лиц и иммунологически наивного населения. В развитых странах случаи смерти от кори редки и показатель летальности составляет обычно 0.01-0.1%.¹⁹ Наибольший риск смерти от кори среди детей младше 1 года и взрослых старше 30 лет.^{3,17} Среди ВИЧ-инфицированных детей, показатель летальности составляет 50%.²⁰

Дефицит витамина А замедляет выздоровление и в большой степени способствует развитию осложнений при заболевании корью. Кроме того, корь может способствовать развитию острого дефицита витамина А и ксерофтальмии. В результате корь является важной причиной возникновения предотвращаемой слепоты среди детей, особенно в Африке.³

Диагностика

Согласно определению ВОЗ случаем подозрительным на корь, является случай с лихорадкой и макулопапулезной (невезикулярной) сыпью или случай, когда медицинский работник подозревает корь. Для постановки окончательного диагноза необходимо лабораторное тестирование, так как другие состояния могут имитировать корь, включая инфекции, вызываемые вирусом краснухи, парвовирусом В19 (инфекционная эритема или

пятая болезнь), вирусом герпеса человека 6 и 7 типов (детская розеола), вирусом лихорадки денге и пиогенным стрептококком (скарлатина). Лабораторное подтверждение кори основано на выявлении IgM антител к вирусу кори при помощи иммуноферментного твердофазного анализа (ELISA) или обнаружении РНК вируса кори при помощи обратнo-транскриптазной полимеразной цепной реакции (ОТ-ПЦР) в мазке из зева или носоглоточной слизи или в моче.³

Лечение

Специфическое лечение кори отсутствует. Ведение случая заболевания сосредоточено на поддерживающей терапии, а также профилактике и лечении осложнений кори и вторичных инфекций.²¹ Поскольку корь высоко контагиозная инфекция важно изолировать пациента для предотвращения дальнейшего распространения вируса. Однако, повышение коллективного иммунитета с помощью вакцинации наиболее эффективный способ предотвращения вспышек.

Поддерживающая терапия должна обеспечивать снятие таких симптомов как лихорадка, кашель, заложенность носа или профузный ринит, конъюнктивит и стоматит.

Рекомендуется дополнительное питание для снижения риска возникновения состояния недостаточного питания в связи с диареей, рвотой и плохим аппетитом, связанными с корью. В случае целесообразности следует поддерживать грудное вскармливание. Растворы для оральной регидратации следует использовать для предотвращения обезвоживания.

Хотя одно исследование²² показало, что среди пациентов, получивших антибиотики в качестве профилактической меры, было меньше случаев пневмонии и конъюнктивита и отмечалась лучшая прибавка в весе, антибиотики, как правило, не рекомендуются для лечения кори, если только не появятся вторичные бактериальные осложнения, такие как пневмония или средний отит.³

Витамин А должен назначаться во всех острых случаях, независимо от сроков получения пациентом предыдущей дозы витамина А. Пероральная доза витамина А даётся немедленно при постановке диагноза и повторно на следующий день; рекомендуемой дозой для младенцев в возрасте до 6 месяцев является 50 000 международных единиц, 100000 международных единиц для детей в возрасте 6-11 месяцев и 200 000 международных единиц для детей в возрасте 12 месяцев и старше.²³ Если ребенок имеет клинические офтальмологические признаки дефицита витамина А такие, как бляшки Бито, необходимо назначение 3-ей дозы витамина через 4-6 недель. Даже в тех странах, где корь обычно не является тяжелым заболеванием, витамин А должен назначаться во всех случаях тяжелого течения инфекции.

Постконтактная профилактика

Непривитым лицам, или недопривитым лицам вакцина может вводиться в течение 72 часов с момента воздействия вируса кори с целью защиты от заболевания. Если болезнь развивается, то симптомы обычно нетяжелые и продолжительность болезни сокращается.³ Восприимчивым лицам, которым противопоказано введение ВСК, человеческий иммуноглобулин может быть введен после воздействия вируса кори, особенно это

касается беременных женщин, младенцев в возрасте до 6 месяцев и лиц с ослабленной иммунной системой. В случае введения в пределах 6 дней после воздействия вируса, этот метод пассивной иммунизации может предотвратить заболевание или снизить его тяжесть.²⁴

Естественно-приобретённый иммунитет

Несмотря на то, что наличие циркулирующих нейтрализующих антител в отношении антигена Н достаточно для предотвращения инфицирования вирусом кори, необходим клеточный иммунитет для освобождения от вируса, если инфицирование произошло. Продолжительная, вероятно пожизненная, иммунологическая память, следующая за инфицированием диким типом вируса, включает продолжающееся продуцирование специфических противокоревых антител и циркуляцию специфических для вируса кори лимфоцитов CD4+ и CD8+T. Хотя уровни противокоревых антител со временем могут снижаться, способность быстро увеличить вторичные гуморальный и клеточный иммунные ответы обеспечивает защиту от инфекции. Младенцы могут быть временно защищены материнским противокоревыми IgG антителами, которые переходят через плаценту к плоду. В зависимости от концентрации пассивно приобретённых материнских антител, младенцы обычно защищены от кори в течение 6-9 месяцев. Однако младенцы, чьи матери обладают иммунитетом, индуцированным вакциной, получают меньше материнских антител, чем те младенцы, матери которых перенесли заболевание корью, что приводит к более непродолжительной защите. Большой объем инфицирующей дозы вируса может иногда преодолеть защиту, обеспечиваемую материнскими антителами, и корь наблюдается среди новорожденных и младенцев, матери которых избежали инфицирования диким типом вируса и никогда не были вакцинированы против кори.³

Коревые вакцины

Коревые вакцины впервые были лицензированы в 1963 году. В настоящее время только живые аттенуированные препараты присутствуют на рынке. Инактивированная вакцина была разработана, но позднее была изъята из практики, так как у вакцинированных детей этим препаратом при последующем инфицировании вирусом кори развивалась более тяжёлая атипичная форма кори. В 1980-х годах живые аттенуированные коревые вакцины с повышенным титром ($>10^5$ ТЦД₅₀, титр вируса, необходимый для инфицирования 50% клеток) были испытаны в качестве подхода по преодолению тормозящего действия материнских антител на иммунный ответ младенца, но испытания были прекращены после сообщений о повышенной смертности среди девочек, получивших вакцины с высоким титром, по сравнению с девочками, иммунизированными вакцинами со стандартным титром.²⁵

Существует несколько живых аттенуированных вакцин либо в виде моновалентной вакцины, или в виде комбинации с вакцинами против краснухи, паротита или ветряной оспы или некоторых комбинаций этих антигенов. При использовании комбинированной вакцины против кори-паротита-краснухи (КПК) или кори-краснухи (КК), вакцины против кори-паротита-краснухи-ветряной оспы (КПКВ) защитный иммунный ответ на каждый антиген практически остается неизменным.

Особенности вакцин, их состав, дозировка, введение, хранение

Большинство живых аттенуированных коревых вакцин производится на основе штамма Эдмонстон вируса кори. Хорошо известны вакцинные штаммы, полученные из штамма Эдмонстон, включая штаммы Шварц, Эдмонстон-Загреб, АИК-С и Моратен, все они используются с 1960-х годов. Анализ нуклеотидной последовательности генома отобранных генов показал минимальные (<0.6%) отличия этих штаммов.²⁶ Другие штаммы, не производные от штамма Эдмонстон, такие как САМ-70, ТД-97, Ленинград-16 и Шанхай-191 имеют тенденцию демонстрировать большие отклонения в последовательности из-за недостаточного наличия данных относительно клинически значимых различий среди этих аттенуированных вакцин в плане их эффективности и побочных проявлений, все они в этом документе называются "коревые вакцины", независимо от того, используются ли моновакцины или комбинации ВСК. Коревая вакцина в виде моновакцины или комбинации одинаково хорошо защищает от всех генотипов диких вирусов кори. Коревая вакцина может содержать небольшое количество антибиотика неомидина (<25мкг) в виде остатка от процесса производства или стабилизатора, включая человеческий глобулин, сорбитол и гидролизированный желатин.

Существующие на международном рынке коревые вакцины безопасны, эффективны и могут использоваться на основе взаимозаменяемости в программах иммунизации. ВОЗ разработала комплект рекомендаций в отношении производства и контроля качества (производства и разрешения на выпуск серии препарата), безопасности и действенности ВСК.²⁷

Стандартной дозой ВСК является 0,5 мл. Коревые вакцины обычно вводятся подкожно, но они также эффективны и при внутримышечном введении. Предпочтительным местом для такой инъекции являются передне-латеральная часть бедра или плеча, в зависимости от возраста ребёнка. Коревые вакцины лицензированы для использования, начиная с 6-месячного возраста. В странах с высокой заболеваемостью и смертностью в течение первого года жизни производители рекомендуют начинать вакцинацию по достижению 9-месячного возраста или чуть позднее. В странах, где инфекция наблюдается в более старшем возрасте, вакцинация может быть отложена до периода достижения детьми возраста в 12-15 месяцев. Для первичной иммунизации рекомендуются 2 дозы вакцины. Вторая доза ВСК обычно вводится на втором году жизни или при поступлении в школу, но может вводиться раньше, например, через 4 недели после введения первой дозы. Вторая доза необходима для защиты ребёнка, у которого не возник защитный иммунитет после первой дозы.

До использования лиофилизированная вакцина разводится стерильным растворителем, поставляемым производителем. Содержащий консервант растворитель не рекомендуется, так как он инактивировал бы вакцинный вирус.³ Каждая доза 0,5 мл разведённой вакцины содержит ≥ 1000 вирусных инфекционных единиц вакцинного штамма. В общем рекомендуется, чтобы лиофилизированная вакцина хранилась в холодильнике при температуре ниже +8°C. Однако, ВСК может также храниться при температуре от -70°C до -20°C для длительного сохранения специфической активности.³ Растворитель не должен замораживаться и может храниться при комнатной температуре; он должен быть охлаждён до температуры 2-8°C перед разведением вакцины. Разведённая коревая

вакцина теряет около 50% своей специфической активности через час при температуре 20°C и практически теряет её полностью через час при температуре 37°C. Вакцина также чувствительна к свету и должна храниться в окрашенных стеклянных флаконах, защищённых от солнечного света. После разведения вакцина должна храниться в темном месте при температуре 2-8°C и использоваться в пределах 6 часов.

Время введения первой и второй доз ВСК (ВСК1 и ВСК2) варьирует по странам и регионам. В целом в странах с длительно функционирующими программами иммунизации, достигших хорошего охвата прививками и низкой заболеваемости корью, вводят обе дозы вакцины в более старшем возрасте и полагаются на плановый сервис в этом отношении. В странах с более слабой инфраструктурой здравоохранения используют кампании вакцинации с целью повышения охвата 2-й дозой ВСК. Разнообразие календарей прививок против кори возникает из-за различий между странами в отношении уровней передачи вируса эндемичной кори, инфраструктуры служб здравоохранения, а также способности программ иммунизации охватить детей разного возраста.

Иммуногенность, действенность и эффективность

Коревая вакцина индуцирует как гуморальный, так и клеточный иммунный ответ, сравнимый с таковым при естественном заболевании, хотя концентрации антител обычно более низкие. После вакцинации в крови появляются вирус-специфические для кори IgM антитела и IgA антитела в выделениях слизистой. IgG антитела появляются позднее и сохраняются в крови годы. Вакцинация также индуцирует вирус-специфические для кори CD4+ и CD8+T лимфоциты.¹¹

Антитела к белкам Н и F участвуют в процессе нейтрализации вируса и лучше всего соответствуют защите против кори. Наличие нейтрализующих антител, обычно демонстрируемое реакцией нейтрализации по подавлению бляшкообразования вируса, считается наиболее надёжным коррелятом защиты (защитный уровень >120 мЕД/мл). Во многих лабораториях однако иммунитет оценивается на основании результатов иммуноферментного твердофазного анализа, метода менее чувствительного при более низких концентрациях антител.¹¹

Дикие штаммы вируса кори вызывают значительную иммуносупрессию, которая продолжается несколько лет, и которая ассоциируется с ростом общей смертности детей от инфекционных заболеваний.^{28,29} Имеющиеся данные дают право полагать, что рекомендуемый в настоящее время ВОЗ календарь прививок ВСК обладает позитивным эффектом в отношении общей смертности детей, что нельзя объяснить только профилактикой кори.³⁰

Вакцинация младенцев в возрасте 6 месяцев или раньше часто приводит к неудачи в отношении индуцирования сероконверсии в силу "незрелости" иммунной системы, а также наличия нейтрализующих материнских антител.³¹ Неудачи при первичной вакцинации в возрасте 9 месяцев наблюдаются у 10-15% вакцинированных.³ При проведении полевых исследований по оценке эффективности коревой вакцины одна доза ВСК введённая в возрасте 9-11 месяцев и в возрасте старше 12 месяцев, средняя эффективность вакцины была 84% (интерквартильный диапазон 72-95%) и 92,5% (интерквартильный диапазон 84,8-97%), соответственно.³² Развитие ответа в виде антител

высокого авидитета является важным для развития защитного иммунитета к вирусу кори. Авидитет антител к вирусу кори в целом ниже у детей, вакцинированных в возрасте 6 или 9 месяцев, по сравнению с авидитетом, полученным у детей, вакцинированных в возрасте 12 месяцев.³³ Поэтому рекомендуемый возраст для вакцинации должен принимать во внимание баланс между риском неудачи при первичной вакцинации, который снижается с повышением возраста и риском возникновения заболевания корью до вакцинации, который возрастает с возрастом.

Исследования, проведённые относительно ревакцинации детей, у которых не наблюдался иммунный ответ на первую дозу коревой вакцины, показали, что приблизительно у 95% детей развивается защитный иммунитет после второй дозы.³ У лиц, уже имеющих антитела, ревакцинация может и не привести к достаточной репликации вакцинного вируса, стимулирующей концентрацию антител. Однако хотя концентрации антител, индуцируемые вакциной, со временем снижаются и могут стать неопределяемыми, сохраняется иммунологическая память, и большинство вакцинированных лиц вслед за воздействием на них вируса кори вырабатывают защитный иммунный ответ.³

Поскольку некоторые реципиенты не продуцируют защитный иммунитет в ответ на ВСК1, особенно, когда она вводится в возрасте до 12 месяцев, единственная доза вакцины может не вызвать защиту. В странах, где ВСК1 вводится в течение второго года жизни, неудачи в результате первичной вакцинации составляют приблизительно 5%.³

Иммунный ответ на коревую вакцину среди ВИЧ-инфицированных детей может быть снижен. При проведении нескольких исследований, проведённых ранее в США, было выявлено, что приблизительно 25-33% ВИЧ-инфицированных детей отреагировали на одну дозу ВСК, тогда как в Малави только 64% ВИЧ-инфицированных детей продемонстрировали сероконверсию после 2-х доз ВСК, по сравнению с 94% детей, подвергшихся воздействию ВИЧ, но не инфицированных.³⁴

В рамках нескольких исследований изучался ответ на вакцинацию против кори и ревакцинацию после начала проведения высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) и было показано, что дети, получающие ВААРТ более вероятно отвечают на ревакцинацию, чем ВИЧ-инфицированные дети, не получающие ВААРТ.³⁵

Продолжительность защиты

Хотя продолжительность защиты после вакцинации против кори больше варьирует, чем после естественно приобретённой инфекции, данные демонстрируют, что одна доза правильно введённой коревой вакцины, которая вызывает сероконверсию обеспечит пожизненную защиту большинству здоровых лиц.³ Даже в странах, где корь более не является эндемичной, антитела к вирусу кори остаются в течение десятилетий.^{3,36,37} Исследования, проведённые с оценкой авидитета IgG для выявления неудач при первичной вакцинации от неудач при вторичной вакцинации, дают право полагать, что вторичные неудачи могут случаться изредка благодаря снижению иммунитета.^{38,39,40} Однако, снижение иммунитета не играет большой роли в передаче вируса кори.

Безопасность вакцины

Побочные реакции после вакцинации против кори обычно лёгкие и носят временный характер. В течение 24 часов после вакцинации у реципиентов могут отмечаться незначительная боль и ригидность в месте инъекции, которые обычно исчезают через 2-3 дня. Приблизительно через 7-12 дней после вакцинации системные реакции наблюдаются у 5-15% реципиентов, включая повышение температуры до $>39^{\circ}\text{C}$ в течение 1-2 дней. Временные высыпания наблюдаются у 2% реципиентов. Побочные проявления, за исключением анафилактических реакций, наблюдаются реже после введения ВСК2.^{41,42}

Тяжелые побочные проявления, такие как синдром токсического шока, септицемия, а иногда даже летальный исход, после введения вакцины (особенно, когда используются многодозовые флаконы) могут возникать в результате нарушения чёткого соблюдения рекомендаций производителей относительно хранения, разведения и введения коревых вакцин.

Аллергические реакции на такие компоненты вакцины, как неомицин и стабилизаторы также регистрируются после вакцинации. Гиперчувствительные реакции, такие как крапивница в месте инъекции, наблюдаются редко. Анафилактические реакции на введение ВСК считаются чрезвычайно редкими, встречаясь в 3,5-10 случаях на миллион введённых доз вакцины. Анафилактические реакции обычно связывают с желатиновыми стабилизаторами, используемыми при производстве вакцин, а не с остатками яичного белка.⁴¹

ВСК иногда вызывает фебрильные судороги. Исследования показали, что они наблюдаются у 1 на 2941 доз вакцины и у 1 на 1150. Связь вакцинации против кори и остаточными судорожными нарушениями не установлена. Транзиторная тромбоцитопения после вакцинации наблюдается редко приблизительно у 1 на 30 000 – 40 000 вакцинированных детей.⁴¹

Интенсивные исследования, проведённые в разных странах, продемонстрировали, что не существует риска возникновения стойких неврологических последствий и нет данных относительно повышенного риска возникновения синдрома Гийена-Барре после введения ВСК. Также имеются неопровержимые данные относительно того, что вакцинация против кори не имеет отношения к возникновению хронических воспалительных заболеваний кишечника или аутизму. Размеры изучаемых популяций позволили статистически выявлять даже редкие ассоциации.^{41,42}

Как и в случае применения моновалентной коревой вакцины, побочные проявления после введения КПК и КПКВ обычно лёгкие и носят временный характер, хотя частота фебрильных судорог, наблюдающихся среди вакцинированных детей через 7-10 дней после первой дозы КПКВ приблизительно вдвое выше (9/10 000), чем среди детей, получивших КПК и вакцину против ветряной оспы отдельно во время одного и того же визита в пункт вакцинации.⁴³ Однако повышенный риск возникновения фебрильных судорог не наблюдается, когда вводится вторая доза КПКВ.⁴⁴ Редко могут наблюдаться симптомы, характерные для краснухи, паротита или ветряной оспы после введения ВСК, в которые включены эти вакцинные вирусы. Передача вакцинных штаммов вируса от человека к человеку не зарегистрирована.

У лиц с серьёзным нарушением иммунитета, включая страдающих от ВИЧ-инфекции может наблюдаться транзиторная повышенная репликация вакцинных вирусов, что может привести к летальному исходу.⁴¹

Лёгкие сопутствующие инфекции не рассматриваются в качестве противопоказаний к вакцинации, но введение ВСК следует избегать у лиц с высокой температурой тела или другими признаками серьёзного заболевания. Противопоказания к введению ВСК включают анафилактические реакции в анамнезе или серьёзные аллергические реакции на какие-либо компоненты вакцины (например, неомицин или желатин), беременность и иммуносуппрессия. Коревая вакцина противопоказана в случае наличия тяжёлого иммунодефицита; прогрессирующей ВИЧ-инфекции; прогрессирующей лейкемии или лимфомы, других тяжёлых онкологических заболеваний, при проведении терапии высокими дозами стероидных гормонов, алкилированными или метаболитическими препаратами, проведении лучевой терапии, подавляющей иммунитет.³

Особые группы риска

ВИЧ-инфицированные дети: Имеются ограниченные данные, показывающие, что коревые вакцины безопасны в отношении ВИЧ-инфицированных детей. Коревые вакцины рекомендуются для применения среди ВИЧ-инфицированных лиц, если только у них не слишком ослаблен иммунитет. Систематический анализ данных о безопасности и иммуногенности не выявил какого-либо исследования, которое сообщало бы о связи кори с энцефалитом, гигантоклеточной пневмонией (ассоциированной с коревой вакциной у одного взрослого больного СПИДом⁴⁵) или тромбоцитопенией у ВИЧ-инфицированного ребёнка.⁴⁶ Однако выявление таких редких побочных проявлений проблематично в условиях высокой ВИЧ поражённости. Систематический анализ и метаанализ безопасности и иммуногенности коревых вакцин в отношении ВИЧ-инфицированных детей, проведённые по поручению Глобального Консультативного Комитета ВОЗ по безопасности вакцин (ГККБВ)⁴⁷, показали, что нет повышенного риска возникновения тяжёлых побочных проявлений среди ВИЧ-инфицированных детей, по сравнению с неинфицированными детьми.

Серологическая оценка концентрации антител к вирусу кори после вакцинации показала, что вакцинация против кори в возрасте 6 месяцев вызывает тот же уровень защиты и у ВИЧ-инфицированных и у неинфицированных детей (комбинированный относительный риск [ОР] 1,05; 95% доверительный интервал [ДИ], 0,83-1,34; гетерогенность I^2 65.7%; $P=0.054$).⁴⁸ В возрасте 9 месяцев несколько больше ВИЧ-инфицированных детей (с и без клинических признаков СПИДа) отреагировало на коревую вакцину, чем неинфицированные дети (комбинированный ОР, 0.79; 95%ДИ, 0.61 - 1.02; гетерогенность I^2 81.5%; $P=0.005$). Два исследования дают право полагать, что ответ в виде антител у ВИЧ-инфицированных детей снижается быстрее, чем у неинфицированных детей.^{34,49}

Беременные женщины: Хотя было показано, что вирус кори не обладает каким-либо тератогенным эффектом, но поскольку коревая вакцина - это живая аттенуированная вакцина и может представлять собой теоретический риск для развивающегося плода, особенно в результате лихорадки, которая может появиться после вакцинации, в качестве предосторожности, вакцинация беременных женщин против кори не рекомендуется.⁵⁰

Однако не отмечалось значительных побочных эффектов в отношении плода после вакцинации против кори во время беременности.⁵¹ Непреднамеренная ВСК вакцинация беременных женщин не рассматривается в качестве причины для прерывания беременности.⁵⁰

Медицинские работники: Несколько исследований продемонстрировали, что медицинские работники (МР) подвергаются повышенному риску в отношении кори, по сравнению с другими лицами, и что передача кори в лечебных учреждениях представляет значительный риск для инфицирования младенцев и лиц с ослабленным иммунитетом.³ Важность вакцинации медицинских работников подчёркивается значительным числом вспышек кори, наблюдаемых в медицинских учреждениях, поражающих как медицинских работников, так и пациентов. В течение 1985-1989 годов в США врачи имели в 8 раз, а медицинские сёстры в 2 раза более высокий риск заболевания корью, чем другие лица того же возраста. Из 120 вспышек кори, которые наблюдались в США в период с 1993-2001 годов, медицинские лечебные учреждения наиболее часто сообщали об этом.^{12,52}

Одновременное введение с другими вакцинами

Как правило, живые вакцины должны вводиться либо одновременно, либо с интервалом в 4 недели. Исключением является оральная полиомиелитная вакцина (ОПВ), которая может быть введена в любое время до, одновременно или после вакцинации против кори без интерференции ответной реакции на любую из вакцин. Имеющиеся данные подтверждают, что ВСК можно вводить одновременно в разные места с другими инъекционными вакцинами, такими как вакцина против желтой лихорадки, инактивированная полиомиелитная вакцина, дифтерийно-столбнячная вакцина, цельноклеточная и бесклеточная коклюшная вакцина, менингококковая вакцина, вакцина против гепатита В и вакцина против гемофильной b инфекции (Hib)/ вакцина против гепатита(Hib/Нер).³ В одном исследовании,⁵³ где одновременно вводили КПКВ с комбинированной коклюшно-дифтерийно-столбнячной вакциной с бесклеточным коклюшным компонентом, вакциной против гепатита В, инактивированной полиомиелитной вакциной и конъюгированной вакциной против гемофильной b инфекции (АбКДС- ВГВ-ИПВ- Hib), были обнаружены хорошая иммуногенность и переносимость в отношении всех исследуемых антигенов. Безопасность и иммуногенность ВСК были также продемонстрированы при одновременном введении с 10-валентной конъюгированной пневмококковой с нетипируемым D-протеином *Haemophilus influenzae* вакциной.⁵⁴ Имеющиеся данные дают право полагать, что ВСК и вакцины против японского энцефалита могут вводиться одновременно в разные места.⁵⁵ Интерференция может возникнуть между КПК и вакцинами против желтой лихорадки в случае, если они вводятся одновременно детям в возрасте до 2 лет.⁵⁶ Одновременное введение ВСК и ВПЧ не изучалось.

Экономическая эффективность

Наличие недорогой и эффективной вакцины делает иммунизацию против кори одним из наиболее экономически эффективных мероприятий здравоохранения среди широкого круга развивающихся стран.⁵⁷ В Латинской Америке и в районе Карибского моря высокий уровень охвата (95%) плановыми прививками и достигнутый уровень в рамках

реализации кампаний, по оценкам, позволили добиться значительной экономии расходов по сравнению с умеренным уровнем (85%) охвата только плановыми прививками⁵⁸. Как плановая вакцинация 2 дозами вакцины, так и введение 2 доз вакцины в рамках навестывающей кампании по иммунизации, показали, по оценкам, выигрышное соотношение «затраты – выгоды» (> 1) в Канаде и Соединенных Штатах Америки.^{59,60} Там, где охват плановыми прививками низкий, вакцинация против кори в рамках кампаний или путем проведения мероприятий на выезде, показала экономическую выгоду в сравнении с плановым введением одной дозы.⁶¹ Отдельные исследования в Африке и Юго-Восточной Азии показали, что добавление коревой вакцины к набору мероприятий по охране здоровья детей было высоко эффективным в экономическом отношении.^{62,63,64} В целом программы, использующие 2 дозы коревой вакцины, были высокоэффективны в экономическом плане, независимо от того, какой метод применялся для введения ее доз.

Вакцинация против кори экономит расходы, связанные с пострадавшими лицами, их семьями и национальной системой здравоохранения.⁶⁵ Анализ дохода от инвестиций (который определяет чистую выгоду, полученную с каждого инвестированного доллара) в 10 вакцин в 94 странах с низкими и средними доходами населения в период с 2011 по 2020 гг. показал, что самая высокая прибыль была связана с предотвращением кори и превышала в 58 раз (диапазон неопределенности: 25-105) затраты на 2 плановые дозы и выездные кампании.⁶⁶

Позиция ВОЗ

Вакцинация против кори рекомендуется всем восприимчивым детям и взрослым. Имеющиеся аттенуированные живые коревые вакцины безопасны, эффективны и обеспечивают продолжительную защиту, они недорогие и могут использоваться на взаимозаменяемой основе в программах иммунизации.

Охват всех детей 2 дозами коревой вакцины должен быть стандартом для всех национальных программ иммунизации. Страны, нацеленные на элиминацию кори, должны добиться охвата двумя дозами вакцины $\geq 95\%$ всех детей в каждом районе.

Кроме того, к первой плановой дозе ВСК (ВСК1) все страны должны включить вторую плановую дозу ВСК (ВСК2) в национальный календарь прививок независимо от уровня охвата ВСК1.⁶⁷ Введение ВСК2 на втором году жизни снижает "накопление" восприимчивых детей путем вакцинации тех, кто не получил ВСК1 или не ответил на первую дозу. Среди преимуществ этой меры - увеличение промежутка между кампаниями, помощь в установлении планового режима посещения здоровым ребенком медицинского учреждения на втором году жизни, и снижение риска возникновения вспышек.

Поскольку введение плановой ВСК2 охватывает только одну возрастную когорту, и достижение высоких уровней охвата населения требует времени, странам, проводящим регулярные кампании для достижения высокого коллективного иммунитета, следует рассмотреть вопрос о прекращении кампании только тогда, когда на национальном уровне будет достигнут охват >90-95% как ВСК1 так и ВСК2, в течение периода не менее 3 лет подряд.

Оптимальное время для плановой вакцинации ВСК1 и ВСК2

В странах, где идет передача и где риск смертности от кори среди детей остается высоким, ВСК1 должна вводиться в возрасте 9 месяцев. В этих условиях своевременное введение ВСК1 важно для обеспечения оптимальной защиты в течение восприимчивого периода в детстве. Этим странам следует вводить плановую дозу ВСК2 в возрасте 15-18 месяцев. Минимальный интервал между ВСК1 и ВСК2 составляет 4 недели.

В странах с низким уровнем передачи кори (т.е. странах, которые близки к элиминации или верифицированы, как добившиеся элиминации передачи эндемичной кори) и где поэтому, риск заболеть корью среди младенцев мал, ВСК1 может вводиться в возрасте 12 месяцев, что позволит получать более высокие уровни сероконверсии, наблюдаемые в этом возрасте. Увеличение возраста для введения ВСК1 с 9 до 12 месяцев представляет собой рациональное и желаемое изменение в политике. Однако, прежде чем осуществить это изменение, лица, принимающие решения по политике, должны проанализировать местные данные относительно возраста, когда младенцы в действительности получают коревую вакцину, уровня ожидаемого охвата в возрасте 12 месяцев, по сравнению с вакцинацией в возрасте 9 месяцев, заболеваемости корью по возрастам.

В странах, где ВСК1 вводится в возрасте 12 месяцев, оптимальный возраст для введения плановой ВСК2 определяется исходя из программных соображений относительно того, как достигнуть высокого охвата ВСК2, и таким образом наиболее высокого коллективного иммунитета. Введение ВСК2 в возрасте 15-18 месяцев обеспечивает раннюю защиту реципиента, замедляет "накопление" восприимчивых детей раннего возраста и может соответствовать календарю других плановых прививок (например, бустерной дозе АКДС, ПКВ или менингококковой вакцинам). Эта мера также поддерживает разработку политики в области иммунизации и других медицинских мероприятий на втором году жизни. Если охват ВСК1 высокий (> 90%) и количество детей, принимаемых в школы также высокий (>95%), введение плановой ВСК2 при поступлении в школу может быть эффективной стратегией для достижения высокого уровня охвата прививками и предотвращения вспышек кори в школах.

В следующих случаях дополнительная доза ВСК должна быть введена младенцам в возрасте 6 месяцев и старше :

1. во время вспышки кори в рамках усиленного оказания услуг;
2. во время кампаний в условиях, когда риск заболевания корью среди младенцев в возрасте младше 9 месяцев остается высоким (например, в эндемичных странах, где регулярно наблюдаются вспышки);
3. среди международных перемещённых лиц или беженцам, а также среди населения в зонах конфликтов;
4. младенцам высокого риска в отношении заболевания корью (например, имеющим контакты с известными случаями кори или живущим в условиях повышенного риска заражения во время вспышек, таких как дневных стационаров);
5. младенцам, путешествующим в страны, где наблюдаются вспышки кори;
6. ВИЧ-инфицированным младенцам или рожденным ВИЧ-инфицированной женщиной.

Иммуногенность и эффективность коревых вакцин ниже в возрасте 6 месяцев, чем в более старшем возрасте, и существуют опасения по поводу долгосрочной эффективности раннего календаря прививок из 2-х доз и его потенциала в отношении последующего ослабления иммунитета. Введение ВСК в возрасте до 9 месяцев следует рассматривать поэтому, как дополнительную дозу и записывать в прививочную карту ребенка как “ВСК0”, пока страна не получит данные, демонстрирующие высокий уровень сероконверсии, в случае проведения вакцинации в возрасте младше 9 месяцев. Дети, получающие ВСК0, также должны получить ВСК1 и ВСК2 в рекомендованном возрасте, согласно национальному календарю.

Имеющиеся данные о безопасности и иммуногенности вакцин, содержащих краснушный и паротитный компоненты, свидетельствуют в пользу их использования, начиная с 6-месячного возраста. Странам, использующим КК или КПК в рамках национального календаря прививок, следует использовать комбинированную вакцину, а не коревую моновакцину для всех детей, в том числе в возрасте до 1 года.

Поскольку много случаев кори возникает среди детей в возрасте старше 12 месяцев, которые не были привиты, плановое введение ВСК1 не должно быть ограничено младенцами в возрасте 9-12 месяцев, и плановое введение ВСК2 детьми в возрасте 15-18 месяцев. Следует использовать любую возможность (например, когда дети вступают в контакт со службами здравоохранения) для вакцинации всех детей, которые пропустили одну или обе плановые дозы ВСК, особенно тех детей, которые младше 15-месячного возраста. Следует изменить политику, запрещающую использование вакцины среди детей в возрасте старше 1 года, детей более старшего возраста и подростков, что позволит им быть привитыми, как это необходимо.

Независимо от стратегии или календаря, необходимо разработать прививочную карту ребенка и клинический регистр вакцинации, чтобы вести точный учет дополнительных (ВСК0), плановых (ВСК1 и ВСК2) доз вакцины и доз, введенных в рамках осуществления кампании. Необходимо проводить скрининг детей относительно истории их вакцинации против кори при их поступлении в школу, и те дети, которые не имеют доказательств получения 2-х доз, должны быть привиты всеми недостающими дозами.

Кампании по вакцинации

В странах, где системы здравоохранения функционируют средне или слабо регулярно проводимые кампании вакцинации против кори могут быть высоко эффективной стратегией в отношении защиты детей, для которых службы планового оказания услуг по охране здоровья не доступны, особенно, если кампания нацелена на труднодоступные группы населения. На уровне общины хорошо спланированные и реализованные кампании могут быстро повысить коллективный иммунитет и, таким образом, прервать передачу вируса кори (т.е. достигнуть коллективной защиты). Кампании также могут быть использованы для устранения известных проблем с иммунитетом (например, нацеленность на лиц, которые были упущены во время дефицита запасов вакцин в прошлом или из-за, социальных проблем). В определенных условиях, общенациональные кампании не могут быть осуществлены или являются экономически неэффективными

(например, в случае гражданских беспорядков, политической нестабильности, финансовых трудностей или в очень крупных странах) и в таком случае могут быть осуществлены целевые субнациональные кампании с целью уменьшения количества восприимчивых лиц.

Поскольку риск возникновения вспышек кори определяется объемом восприимчивых лиц среди населения, программы должны использовать имеющиеся данные относительно коллективного иммунитета (например, по охвату вакцинацией, эпиднадзору, серологических исследований) для мониторинга "накопления" восприимчивых лиц и последующего проведения кампаний прежде, чем количество восприимчивых детей дошкольного возраста достигнет размеров когорты новорожденных, что позволит предотвратить вспышку кори. Этот подход нашли полезным с программной точки зрения для предотвращения больших вспышек. Однако в крупных странах и странах, которые близки к элиминации кори, следует проводить более тщательную оценку "накопления" восприимчивых лиц на субнациональном уровне.

Так как нет единого критерия для определения возрастного диапазона для проведения кампаний по вакцинации против кори и кори/краснухи, странам следует интегрировать данные эпиднадзора, демографические данные и данные выборочных обследований и пораженности, выявленной серологически, и информацию об охвате вакцинацией, истории применения ВСК и ВСКр, и местные знания в отношении определения восприимчивости по возрастам (повозрастной показатель неполноценного иммунного статуса) и, следовательно, целевого возрастного диапазона для кампаний вакцинации против кори и кори/краснухи. Дополнительная информация для рассмотрения, относящаяся к кампаниям вакцинации против кори и краснухи, включает данные об иммунитете к краснухе у женщин детородного возраста, данные по эпидемиологии краснухи и СВК, повозрастного уровня фертильности и возраста матерей младенцев с СВК. Математическое моделирование предполагает, что высокое качество кампаний против кори (достижение охвата выше 90% среди восприимчивых детей), нацеленных на детей в возрасте младше 5 лет, эффективны и более экономически выгодны, чем кампании более низкого качества, нацеленные на больший возрастной диапазон (например, нацеленные на детей в возрасте до 10 лет с охватом более 70% восприимчивых детей).⁶⁸

Всем кампаниям по вакцинации ВСК следует придерживаться оптимальных технологий, осуществлять мониторинг, чтобы обеспечивать готовность перед началом кампании, а также проводить независимый мониторинг во время и после проведения кампании для того, чтобы убедиться в гомогенном охвате вакцинацией >95%.⁶⁹ Все дозы, введенные во время кампаний, следует заносить в прививочные карты детей, а также фиксировать число детей, привитых нулевой дозой (т.е. детей, которые не получили никаких предыдущих доз ВСК), по возрастам.

До прекращения кампаний национальному комитету, в качестве национальной консультативной группы по иммунизации, следует провести обзор и проанализировать следующее: ретроспективные данные по охвату ВСК1, плановый охват ВСК2 и в рамках кампании на национальном и районном уровнях;⁷⁰ степень гетерогенности охвата плановой вакцинацией в районах; профиль коллективного иммунитета; ожидаемый уровень "накопления" восприимчивых лиц при отсутствии кампаний; детальную

эпидемиологию кори, включая вспышки кори; и эффективность системы эпиднадзора за корью. В случае отсутствия адекватных данных или если данные дают право полагать, что прекращение кампании приведет к спаду коллективного иммунитета, кампании следует продолжать.

Для обеспечения каждого ребенка двумя дозами коревой вакцины потребуется повышение инвестиций в системы регистрации и мониторинга введения обеих доз, включая случаи, когда они вводятся в рамках кампаний.

Выбор вакцин и их взаимозаменяемость

Все имеющиеся в продаже живые аттенуированные коревые вакцины, либо в виде моновалентной вакцины, либо в комбинации с вакцинами против, краснухи, паротита или ветряной оспы, могут быть использованы как взаимозаменяемые для защиты против кори. Однако, по программным соображениям (например, чтобы снизить потребность в холодной цепи для её хранения и потери вакцины) рекомендуется использование одной и той же формы вакцины для обеих плановых доз ВСК.

Одновременное введение

Как правило, живые вакцины должны вводиться либо одновременно, либо с интервалом в 4 недели. Исключением является оральная полиомиелитная вакцина (ОПВ), которая может быть введена в любое время до, одновременно или после вакцинации против кори без интерференции в отношении любой из вакцин. ВСК можно вводить в разные места одновременно с другими такими вакцинами, как вакцина против японского энцефалита и против желтой лихорадки, коклюшно-дифтерийно-столбнячная вакцина, менингококковая вакцина, вакцина против гепатита В, инактивированная полиомиелитная вакцина, конъюгированная вакцина против гемофильной b инфекции (Hib) и пневмококковая вакцина.

Противопоказания

ВСК не следует вводить лицам, в анамнезе которых отмечались анафилактические реакции или тяжелые аллергические реакции на какой-либо компонент вакцины (например, неомицин или желатин), а также лицам с тяжелой формой иммуносупрессии. Наличие легких сопутствующих инфекций не является противопоказанием к вакцинации.

Вакцинация беременных женщин

В качестве меры предосторожности стоит избегать введения коревой вакцины во время беременности, как в виде моновакцины, так и в виде комбинации с другими вакцинами. Никакой значимой информации о вреде вакцины для плода или матери после вакцинации во время беременности не поступало. Непреднамеренное введение коревой вакцины во время беременности не является причиной для прерывания беременности.

Вакцинация медицинских работников

Поскольку существует риск передачи кори от медработников пациентам или от пациентов медработникам, все медработники⁷¹ и любой персонал, который контактирует с пациентами, должен иметь иммунитет в отношении кори.⁷² Верификация вакцинации

и/или заболевания корью в анамнезе должны быть интерпретированы в руководстве по стандартам инфекционного контроля или другим стандартам относительно оказания помощи медицинским работникам. В отношении медработников, которые контактируют с пациентами, перед подписанием трудового соглашения или участием в программе обучения необходимо запрашивать документацию относительно иммунитета.

Вакцинация путешественников

Восприимчивые лица, путешествующие в эндемичные в отношении кори территории, рассматриваются как группа риска в отношении заболевания корью. Вакцинация должна быть предложена детям в возрасте 6 месяцев и старше, подросткам и взрослым, восприимчивым или вероятно восприимчивым к болезни.

Вакцинация против кори ВИЧ-инфицированных лиц

Принимая во внимание тяжелое течение кори у пациентов со СПИД, вакцинация против кори должна проводиться в плановом порядке среди потенциально восприимчивых ВИЧ-инфицированных детей и взрослых без симптомов заболевания. Вакцинация может обсуждаться в отношении даже тех лиц, у которых есть симптомы ВИЧ-инфекции, если у них не сильно подавлена иммунная система, согласно общепринятым определениям. В местах, где заболеваемость ВИЧ-инфекцией и корью высокая, первая доза ВСК может быть введена в возрасте 6 месяцев (регистрируется как ВСК0). Две плановые дозы ВСК (ВСК1 и ВСК2) должны быть введены этим детям в соответствии с национальным календарем прививок.

ВИЧ-инфицированные дети, вакцинированные до начала проведения ВААРТ, подвергаются повышенному риску заболевания корью из-за плохой реакции в виде антител на вакцинацию. Хотя ВААРТ не восстанавливает иммунитет в отношении кори, приобретенный после введения предшествующих доз вакцины, она обеспечивает более высокую и более продолжительную реакцию в виде антител на ревакцинацию.

Дополнительная доза ВСК должна вводиться ВИЧ-инфицированным детям, получающим ВААРТ, после восстановления иммунитета.⁷³ Если осуществляется мониторинг числа CD4+T лимфоцитов, дополнительная доза ВСК должна быть введена, когда будет достигнуто восстановление иммунитета, например когда число CD4+T лимфоцитов достигнет 20-25%. Когда мониторинг CD4+T лимфоцитов недоступен, дети должны получать дополнительную дозу ВСК через 6-12 месяцев после начала ВААРТ. Имеющихся данных недостаточно, чтобы рекомендовать дополнительную дозу для детей, которые начинают ВААРТ до получения первой дозы ВСК.

Дополнительная доза ВСК (регистрируется как ВСК0) должна рассматриваться в отношении младенцев, подвергнувшихся воздействию вируса (т.е. рождённых ВИЧ-инфицированной женщиной), или вскоре после диагностики ВИЧ-инфекции у детей в возрасте старше 6 месяцев, которые не получают ВААРТ, и у которых риск заболевания корью высок, с целью обеспечения частичной защиты, пока они не будут ревакцинированы после восстановления иммунитета благодаря ВААРТ.

Эпиднадзор и мероприятия в ответ на вспышку

Высокое качество эпиднадзора за корью, основанного на индивидуальных данных, является важной стратегией борьбы с корью и её элиминации. Страны, которые близки к элиминации, должны усилить эпиднадзор и перейти к еженедельной отчетности в Региональные бюро ВОЗ.⁷⁴ Странам настоятельно рекомендуется адаптировать подход, изложенный в схеме верификации элиминации кори и краснухи.⁷⁵ Для ограничения влияния вспышек кори ВОЗ рекомендует эпиднадзор для раннего выявления, тщательной оценки риска распространения и тяжелых последствий заболевания, выявления неполноценного иммунного статуса, а также планирования быстрого реагирования, в том числе широкого использования ВСК.

Координационный комитет по вспышкам на районном и областном уровнях с широким представительством должен принимать решения относительно типа ответных мероприятий по вакцинации, которые должны осуществляться на местном уровне. Для защиты лиц с высоким уровнем риска заболевания во время вспышки, может проводиться вакцинация в пределах 72 часов после воздействия вируса для изменения клинического течения кори или предотвращения симптомов. Для лиц, которым противопоказана вакцинация, введение коревого иммуноглобулина в течение 6 дней после воздействия вируса может оказать такой же положительный эффект.

При определении того, добилась ли страна или Регион ВОЗ элиминации кори, региональная комиссия по верификации должна рассмотреть данные по 5 направлениям-эпидемиологии болезни, коллективный иммунитет, качество эпиднадзора, устойчивость программы и данные о генотипировании, что позволяет провести комплексную, основанную на данных оценку эффективности прошедшей программы и будущего потенциала в отношении поддержания элиминации. Эти данные должны быть оценены вместе, чтобы подтвердить случай элиминации.

Рекомендации относительно необходимости проведения научных исследований

Научные исследования необходимы для выявления пробелов в важнейших данных и программах, препятствующих достижению элиминации кори и краснухи/СВК. Достижения большой важности находятся в процессе разработки, из которых наиболее важными являются введение коревой вакцины с помощью микроматричных чипов, и быстрые методы диагностики у постели больного. Этот метод позволит проводить вакцинацию на дому и лицам, специально не обученным медицинскими навыками, что будет выгодно странам, чьи человеческие ресурсы ограничены. Такие инновации повысят вероятность успеха в достижении региональных целей элиминации.

Оперативные научные исследования могут помочь в соответствующем направлении реализации программных стратегий и адаптации подходов к местным условиям. Программные вопросы, которые следует решить, включают: на какие группы населения должны быть направлены усилия по иммунизации; оптимальные стратегии для охвата труднодоступных групп населения, а также подростков и взрослых; как укрепить и расширить эпиднадзор и отчетность; оптимальные подходы в отношении оценки охвата вакцинацией; стратегии в области коммуникации относительно пользы от вакцинации против кори и минимизации недоверия к вакцинации; и экономические последствия

заболевания. Научные исследования, нацеленные на программные проблемы, вероятно, принесут большую пользу программам и должны быть приоритетными.

¹Guidance for the development of evidence-based vaccine-related recommendations. Available at http://www.who.int/immunization/sage/Guidelines_development_recommendations.pdf; accessed January 2017.

²См. No. 35, 2009, pp. 349–360.

³Strebel PM et al. (2017). Chapter 21 - Measles vaccine. In: Offit SA, Plotkin WA, Orenstein PA (eds.). Vaccines (7th Edition). [In press]

⁴См. No. 45, 2016, pp. 525–536.

⁵Rota PA et al. Measles. Nat Rev Dis Primers. 2016 Jul 14;2:16049.

⁶Global eradication of measles: report by the Secretariat. World Health Organization, Geneva, 2010. Available at http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/wha63/a63_18-en.pdf; accessed January 2017.

⁷Global Vaccine Action Plan 2011-2020. World Health Organization, Geneva, 2013. Available at http://www.who.int/immunization/global_vaccine_action_plan/GVAP_doc_2011_2020/en/, accessed December 2016.

⁸Pan American Health Organization. Plan of Action for Maintaining Measles, Rubella, and Congenital Rubella Syndrome Elimination in the Region of the Americas: Final Report [Internet]. 55th Direction Council; 66th session of the WHO Regional Committee for the Americas; 26-30 September 2016; Washington, DC. Washington, DC: PAHO; 2012 (Resolution CD55/INF/10). Available at http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=12528%3Aregion-americas-declared-free-measles, accessed December 2016.

⁹Thompson, KM. Evolution and use of dynamic transmission models for measles and rubella risk and policy analysis. Risk Analysis 2016; 36(7):1383–1403.

¹⁰De Serres G, Gay NJ, Farrington CP. Epidemiology of transmissible diseases after elimination. Am J Epidemiol 2000; 151: 1039–1048.

¹¹Module 7: measles update 2009. The Immunological basis for immunization series. World Health Organization, Geneva, 2009. Available at <http://www.who.int/immunization/documents/ISBN9789241597555/en/index.html>, accessed January 2017.

¹²de Swart RL et al. Relative contributions of measles virus hemagglutinin- and fusion protein-specific serum antibodies to virus neutralization. Journal of Virology. 2005; 79:11547–11551.

¹³См. No. 18, 2016, pp. 240–246.

¹⁴Fitzgerald TL et al. Measles with a possible 23 day incubation period. Communicable Diseases Intelligence. 2012; 36: 277–280.

¹⁵Griffin, D E. in Fields Virology (eds Fields, B. N.Howley, P. M.Cohen, J. I. & Knipe, D. M.) pp. 1042–1069 (Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, 2013).

¹⁶Robbins FC. Measles: clinical features. Pathogenesis, pathology and complications. Am J Dis Child. 1962 Mar;103:266–273.

¹⁷Perry RT and Halsey NA. The Clinical Significance of Measles: A Review. J Infect Dis. 2004 May 1;189(Supplement 1):S4–16.

¹⁸Campbell H et al. Review of the effect of measles vaccination on the epidemiology of SSPE. International Journal of Epidemiology. 2007;36:1334–1348.

¹⁹Wolfson LJ et al. Estimates of measles case fatality ratios: a comprehensive review of community-based studies. Int. J. Epidemiol. 2009;38, 192–205.

- ²⁰Palumbo P et al. Population-based study of measles and measles immunization in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J*. 1992 Dec;11(12):1008–1014.
- ²¹Treating measles in children. World Health Organization, Geneva, 1996. Available at <http://apps.who.int/iris/handle/10665/63706>, accessed December 2016.
- ²²Garly ML et al. Prophylactic antibiotics to prevent pneumonia and other complications after measles: community based randomised double blind placebo controlled trial in Guinea-Bissau. *BMJ*. 2006 December 16;333(7581):1245.
- ²³Vitamin A supplementation in infants and children 6–59 months of age. Available at http://www.who.int/elena/titles/guidance_summaries/vitamina_children/en/, accessed February 2017.
- ²⁴McLean HQ et al. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of Measles, Rubella, Congenital Rubella Syndrome, and Mumps, 2013: Summary Recommendations of the Advisor Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR*. 2013 Jun 14;62(RR-04): 1–34.
- ²⁵Knudsen KM et al. Child mortality following standard, medium or high titre measles immunization in West Africa. *Int J Epidemiol*. 1996 Jun;25(3):665–673.
- ²⁶Parks CL et al. Comparison of predicted amino acid sequences of MV strains in the Edmonston vaccine lineage. *Journal of Virology*. 2001;75:910–920.
- ²⁷Requirements for measles, mumps and rubella vaccines and combined vaccine (live). WHO Technical Report Series, No. 840 (Annex 3), World Health Organization, Geneva, 1994. Available at http://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/mmr/WHO_TRS_840_A3.pdf?ua=1, accessed December 2016.
- ²⁸Mina MJ et al. Long-term measles-induced immunomodulation increases overall childhood infectious disease mortality. *Science*. 2015 May 8;348(6235):694–699.
- ²⁹Stowe J et al. No evidence of an increase of bacterial and viral infections following Measles, Mumps and Rubella vaccine. *Vaccine*. 2009;27:1422–1425.
- ³⁰CM. No. 21, 2014, pp. 221–236.
- ³¹Caceres VM et al. Factors determining prevalence of maternal antibody to MV throughout infancy: a review. *Clinical Infectious Diseases*. 2000, 31:110–119.
- ³²Uzicanin A and Zimmerman L. Field effectiveness of live attenuated measles-containing vaccines: a review of published literature. *J Infect Dis*. 2011 Jul;204 Suppl 1:S133–148.
- ³³Grading of scientific evidence – table I: Effectiveness of measles vaccine in young children and adolescents. Available at http://www.who.int/immunization/documents/measles_grad_effectiveness.pdf?ua=1
- ³⁴Grading of scientific evidence – table II: Safety and immunogenicity in HIV infected children. Available at http://www.who.int/immunization/measles_grad_HIV.pdf?ua=1
- ³⁵Report to SAGE on Evidence Supporting Measles Revaccination for HIV infected Children Receiving Highly Active Antiretroviral Therapy. Available at http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2015/october/7_Measles_Revaccination_HIV_Infected_Children_Report_SAGE_26_September_2015.pdf?ua=1, accessed January 2017.
- ³⁶Davidkin I et al. Persistence of measles, mumps, and rubella antibodies in an MMR-vaccinated cohort: a 20-year follow-up. *J Infect Dis*. 2008;197: 950–956.
- ³⁷Dine MS et al. Persistence of vaccine-induced antibody to measles 26–33 years after vaccination. *J Infect Dis*. 2004 May 1;189 Suppl 1:S123–130.
- ³⁸Paunio M et al. IgG avidity to distinguish secondary from primary measles vaccination failures: prospects for a more effective global measles elimination strategy. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2003;4:1215–1225.

- ³⁹Pannuti CS et al. Identification of primary and secondary measles vaccine failures by measurement of immunoglobulin G avidity in measles cases during the 1997 São Paulo epidemic. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*. 2004;11:119–122.
- ⁴⁰Grading of scientific evidence – table III: Duration of protection following measles immunization. Available at http://www.who.int/immunization/measles_grad_duration.pdf?ua=1
- ⁴¹Information sheet. Observed rate of vaccine reactions – measles, mumps and rubella vaccines, May 2014. World Health Organization, Geneva, 2014. Available at http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/MMR_vaccine_rates_information_sheet.pdf?ua=1, accessed December 2016.
- ⁴²Grading of scientific evidence – table IV: Safety of measles vaccine in young children and adolescents. Available at http://www.who.int/immunization/documents/measles_grad_safety.pdf?ua=1
- ⁴³What clinicians need to know about MMRV vaccine safety. Atlanta, US Centers for Disease Control and Prevention. <http://www.cdc.gov/vaccinesafety/vsd/mmrvt.htm>, accessed April 2017.
- ⁴⁴Schink T et al. Risk of febrile convulsions after MMRV vaccination in comparison to MMR or MMR+V vaccination. *Vaccine*. 2014 Feb 3;32(6):645–650.
- ⁴⁵Angel JB et al. Vaccine-associated measles pneumonitis in an adult with AIDS. *Ann. Intern. Med.* 1998;129:104-106.
- ⁴⁶Scott P et al. Measles Vaccination in HIV-Infected Children: Systematic Review and Meta-Analysis of Safety and Immunogenicity. *Oxford Journals Medicine & Health The Journal of Infectious Diseases*. Volume 204, Issue suppl 1, pp. S164-S178.
- ⁴⁷CM. No 32, 2009, pp. 325–332.
- ⁴⁸The heterogeneity I² value is defined as the proportion of the total variation in estimated risk ratios due to between-trial heterogeneity rather than to chance.
- ⁴⁹Grading of scientific evidence – table V: Measles revaccination of HIV-infected children receiving highly active antiretroviral therapy. Available at http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/measles_grad_hiv_revac.pdf
- ⁵⁰CM. No. 29, 2013, pp. 301–312.
- ⁵¹Sukumaran L et al. Adverse Events Following Measles, Mumps, and Rubella Vaccine in Adults Reported to the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). 2003–2013. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2015 May 15;60(10):e58.
- ⁵²Gao J et al. Epidemic of measles following the nationwide mass immunization campaign. *BMC Infectious Diseases*. 2013; 13: 139.
- ⁵³Zepp F et al. Immunogenicity and safety of a tetravalent measles-mumps-rubella-varicella vaccine co-administered with a booster dose of a combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated poliovirus-Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine in healthy children aged 12–23 months. *European Journal of Pediatrics*. 2007;166:857–864.
- ⁵⁴Vesikari T et al. Safety and immunogenicity of a booster dose of the 10-valent pneumococcal nontypeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine co-administered with measles-mumps-rubella-varicella vaccine in children aged 12 to 16 months. *Pediatr Infect Dis J*. 2010 Jun;29(6):e47–56.
- ⁵⁵Huang L-M et al. Concomitant administration of live attenuated Japanese encephalitis chimeric virus vaccine (JE-CV) and measles, mumps, rubella (MMR) vaccine: randomized study in toddlers in Taiwan. *Vaccine*. 2014 Sep 15;32(41):5363–5369.
- ⁵⁶Nascimento Silva JR et al. Mutual interference on the immune response to yellow fever vaccine and a combined vaccine against measles, mumps and rubella. *Vaccine*. 2011 Aug 26;29(37):6327–6334.

- ⁵⁷Thompson KM and Odahowski CL (2016). Systematic review of health economic analyses of measles and rubella immunization interventions. *Risk Analysis*, 36(7), 1297–1314.
- ⁵⁸Acharya A et al. Cost-effectiveness of measles elimination in Latin America and the Caribbean: a prospective analysis. *Vaccine*. 2002 Sep 10;20:3332–3341.
- ⁵⁹Pelletier L et al. A benefit-cost analysis of two-dose measles immunization in Canada. *Vaccine*. 1998;16:989–996.
- ⁶⁰Zhou F et al. An economic analysis of the current universal 2-dose measles-mumps-rubella vaccination program in the United States. *International Journal of Infectious Diseases*. 2004;189 Suppl 1:S131–145.
- ⁶¹Dayan GH et al. Cost-effectiveness of three different vaccination strategies against measles in Zambian children. *Vaccine*. 2004;22:475–484.
- ⁶²Commission on Macroeconomics and Health. *Macroeconomics and health: investing in health for economic development*. Report of the Commission on Macroeconomics and Health. Geneva, World Health Organization, 2001. Available at <http://whqlibdoc.who.int/publications/2001/924154550x.pdf>, accessed January 2017.
- ⁶³Edejer TT et al. Cost effectiveness analysis of strategies for child health in developing countries. *BMJ*. 2005;331:1177.
- ⁶⁴Fiedler JL et al. The cost of Child Health Days: a case study of Ethiopia’s Enhanced Outreach Strategy (EOS). *Health Policy and Planning*. 2008;23:222–233.
- ⁶⁵Thompson KM and Odahowski CL. The costs and valuation of health impacts of measles and rubella risk management policies. *Risk Anal*. 2016 Jul;36(7):1357–1382.
- ⁶⁶Ozawa S et al. Return On Investment From Childhood Immunization In Low- And Middle-Income Countries, 2011-20. *Health Aff (Millwood)*. 2016 Feb;35(2):199–207.
- ⁶⁷Evidence-to-recommendation table for measles vaccine. Available at http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/measles_evidence_recommendation.pdf, accessed April 2017.
- ⁶⁸Prada JM et al. *Vaccine* 2017. 35:1488–1493.
- ⁶⁹Planning and Implementing High-Quality Supplementary Immunization Activities for Injectable Vaccines Using an Example of Measles and Rubella Vaccines. *Field Guide*. Available at <http://www.who.int/immunization/diseases/measles/SIA-Field-Guide.pdf?ua=1>, accessed January 2017.
- ⁷⁰A district is defined as the third administrative level in a country.
- ⁷¹All persons involved in patient care such as health care professionals, residents, students, laboratory staff, as well as persons in public health such as field workers, epidemiologists, laboratory staff and community health-care workers.
- ⁷²Either written documentation of receipt of 2 doses of MCV and at least 1 dose of RCV or positive serologic (IgG) test results from a proficient laboratory.
- ⁷³Evidence-to-recommendation table for revaccination of HIV infected. Available http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/measles_evidence_recommendation_hiv.pdf; accessed April 2017.
- ⁷⁴CM. No. 9, 2013, pp. 89–100.
- ⁷⁵CM. No. 9/10, 2017, pp. 97–105.

