

Еженедельный эпидемиологический бюллетень

11 АВГУСТА 2000, 75ый год No. 32, 2000, 75, 257–264
<http://www.who.int/wer>
2000, 75, 257–264 No. 32

Вакцины против брюшного тифа Документ по позиции ВОЗ

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) и ее департамент по вакцинам и биологическим препаратам предлагают вниманию специалистов информацию и рекомендации по вакцинам, используемым в рамках Расширенной программы иммунизации (РПИ). В соответствии со своими международными полномочиями департамент в настоящее время обретает все большую нормативную роль в этой области и выпускает серию регулярно обновляемых документов по позиции в отношении вакцин и комбинаций вакцин против болезней, которые имеют важное значение для международного здравоохранения. Прежде всего, эти документы по позиции касаются вакцин, используемых при проведении масштабных программ иммунизации; ограниченная иммунизация для индивидуальной защиты, которая, в основном, осуществляется частным сектором и может быть ценным дополнением к национальным программам, не освещается в этом документе. Документы по позиции ВОЗ обобщают основную информацию по соответствующим болезням и вакцинам и дают заключение в рамках текущей позиции ВОЗ относительно их использования в глобальном контексте. Документы рассматривались рядом экспертов как в организации, так и за пределами ВОЗ, и предназначены для использования работниками органов здравоохранения в странах и руководителями программ иммунизации. Помимо этого, документы по позиции ВОЗ могут представлять интерес для международных финансирующих организаций, производителей вакцин, медицинской общественности и научных изданий.

Краткое изложение и выводы

Брюшной тиф – это острая системная инфекция, вызываемая возбудителем *Salmonella typhi*. Механизм передачи инфекции - фекально-оральный, в большой степени связанный с плохой гигиеной питания и слабой санитарией. В эндемичных регионах дети школьного возраста и молодежь наиболее подвержены заболеванию.

За последние несколько десятилетий брюшной тиф в значительной степени исчез в промышленно развитых странах, однако остается серьезной проблемой общественного здравоохранения в ряде азиатских регионов бывшего СССР, на юге и востоке Азии, в Африке и Южной Америке. По самым консервативным оценкам ВОЗ, ежегодно отмечается 16 миллионов случаев заболевания, включая около 600 000 смертельных исходов. Бактерионосители являются обычным явлением в эндемичных районах и они являются также важным источником инфекции..

Применение антибиотиков для лечения больных брюшным тифом и носителей сальмонеллы стало заметно труднее, поскольку появились штаммы *S.typhi*, устойчивые к ряду лекарственных препаратов.

Вакцинация групп населения высокого риска представляется наиболее многообещающей стратегией борьбы с брюшным тифом. Старая, инактивированная нагреванием цельноклеточная вакцина продемонстрировала эффективность при проведении контролируемых исследований в пределах 51-67%, однако при использовании этой вакцины часто возникают побочные реакции. По этой причине она была заменена в промышленно развитых странах более новыми вакцинами против брюшного тифа. Две прошедшие в настоящее время лицензирование вакцины против брюшного тифа продемонстрировали эффективность, сопоставимую с данным показателем цельноклеточной вакцины, но при этом не наблюдалось значительных побочных проявлений. Одна из брюшно-тифозных вакцин, которая вводится парентерально, получена с использованием очищенного Vi полисахарида *S.typhi*. Другая вакцина Ty21a – живая, аттенуированная, вводится перорально. После введения, согласно соответствующему календарю прививок, обе вакцины индуцируют защитный иммунитет на несколько лет. Хотя хорошо контролируемые испытания на эффективность сравнительно редки, исследования, проведенные среди школьников, дают возможность считать, что широкомасштабная вакцинация отобранных групп населения против брюшного тифа может стать значительным шагом вперед в деле борьбы с этой инфекцией.

Обсуждение вопроса о целесообразности включения вакцинации против брюшного тифа в широкомасштабные программы иммунизации должно основываться на детальном изучении эпидемиологической ситуации на местах, включая данные заболеваемости по возрастным группам и по отдельным наиболее уязвимым группам населения, равно как и на информации относительно лекарственной устойчивости и преобладающего штамма *S.typhi*. В идеале анализ соотношения «затраты – выгода» должен быть частью процесса планирования.

Проведение иммунизации детей школьного возраста рекомендуется там, где брюшной тиф в этой категории населения представляет собой значительную проблему для общественного здравоохранения, и особенно в тех регионах, где преобладают штаммы, устойчивые к антибиотикам. В таких местах иммунизация против брюшного тифа будет необходима до тех пор, пока улучшение социально-экономических условий не прервет передачу *S.typhi*. Там, где это возможно, прививки против брюшного тифа должны проводиться в соответствии с временем проведения прививок против столбняка и дифтерии.

Там, где есть такая возможность, следует заменить старую инактивированную нагреванием цельноклеточную вакцину на более новые и менее реактогенные вакцины против брюшного тифа.

Несмотря на то, что обе вакцины – Ty21a и Vi-полисахаридная вакцина – безопасны и эффективны при использовании среди лиц старше 5 лет, дальнейшие контролируемые исследования относительно значения этих вакцин для широкомасштабной вакцинации детей младше 5 лет как в эндемичных, так и в эпидемичных районах, необходимы. Для индивидуальной защиты направляющихся в эндемичные районы лиц подходят обе вакцины.

Несмотря на определенные успехи в этой области, ощущается потребность в более совершенных вакцинах против брюшного тифа. Такие вакцины должны обеспечивать высокого уровня длительный иммунитет во всех возрастных группах, желательно без необходимости введения бустерных доз, а также они должны быть доступны для населения, наиболее в них нуждающегося.

Общие сведения

Аспекты общественного здравоохранения

Брюшной тиф вызывает бактерия вида *Salmonella enterica*, подвида *serovar Typhi*, высоко вирулентный и инвазивный кишечный возбудитель, традиционно известный, как *Salmonella typhi*. Только человек подвергается заболеванию, и наиболее часто заражение происходит при употреблении пищи или воды, загрязненной выделениями от носителей. По консервативным оценкам ВОЗ, годовая заболеваемость брюшным тифом в мире составляет 0.3%, что соответствует приблизительно 16 миллионам случаев заболевания, из которых около 600 000 заканчиваются летальным исходом. В некоторых развивающихся странах Азии и Африки годовая заболеваемость может достигать 1%, а уровень летальности – 10%. Около 70% всех летальных исходов регистрируется в Азии. Данные, полученные из больниц, и результаты пассивного эпиднадзора свидетельствуют о том, что пик заболеваемости брюшным тифом приходится на возрастную группу от 5 до 12 лет. У детей в возрасте младше 2 лет клиническое течение заболевания бывает легким, и в таком возрасте диагноз заболевания может быть упущен. Однако, недавно проведенный в Индии проспективный эпиднадзор на общинном уровне показал, что заболеваемость брюшным тифом может достигать пика в таком раннем возрасте, как 1–5 лет. Дальнейшее уточнение эпидемиологии заболевания по возрастным группам в высокоэндемичных районах необходимо. В то время как улучшение условий жизни и внедрение антибиотиков в конце 40-х годов привели к значительному снижению заболеваемости и смертности от брюшного тифа в индустриально развитых странах, болезнь по-прежнему остается значительной проблемой для общественного здравоохранения во многих частях южной и восточной Азии, Африки и Южной Америки. В 1996-1998 гг. большая вспышка брюшного тифа имела место в Таджикистане, где было зарегистрировано более 24 000 случаев заболевания. В последнее время регистрируется возрастающее число случаев заболевания в соседнем Узбекистане.

В настоящее время лечение антибиотиками может в значительной мере снизить смертность от брюшного тифа. Однако в последние годы *S.typhi* постепенно обрела лекарственную устойчивость к применяемым орально антибиотикам, которые широко доступны для лечения, таким как левомецетин, триметоприм-сульфаметоксазол, ампициллин и тетрациклин. Так, имеется информация о том, что во Вьетнаме 89-93% штаммов *S.typhi* демонстрируют множественную лекарственную устойчивость, а в Таджикистане лекарственная устойчивость *S.typhi* распространяется в настоящее время уже на новые виды препаратов третьего поколения, такие как цефалоспорины и хинолоны.

Сложно оценить социально-экономические последствия брюшного тифа в эндемичных районах, они представляются весьма значительными. По оценкам, в Соединенных Штатах непосредственные медицинские расходы на лечение случая этого заболевания составляют от US \$2 500 до US \$4 500.

Возбудитель инфекции и заболевание

Возбудитель брюшного тифа относится к семейству *Enterobacteriaceae*, роду *Salmonella*; грамотрицательный, не образующий спор, факультативно анаэробный микроорганизм с перитрихально расположенными подвижными жгутиками (H-антиген).

S.typhi относится к виду *Salmonella enterica*, подвиду *enterica*, серовару *Typhi*. Помимо H-антигена, два полисахаридных поверхностных антигена характерны для *S.enterica*. Один из них – соматический O-антиген – причастен к серогруппированию (*S.typhi* относится к серогруппе Д). Другой – капсульный антиген вирулентности (Vi-антиген), который ассоциируется с резистентностью к обусловленному компонентом лизису и резистентностью к активации комплемента альтернативным путем.

После внедрения бактерии достигают ретикулоэндотелиальной системы и взаимодействуют с макрофагами – свойство, которое, похоже, зависит от присутствия Vi-антигена. Через 5-21 день инкубационного периода пациент ощущает слабость, головную боль, боли в брюшной полости и повышенную температуру. Запоры характерны для детей более старшего возраста и взрослых, тогда как у детей младшего возраста обычно наблюдается диарея. Тяжелые формы брюшного тифа могут сопровождаться церебральными нарушениями, делирием и шоком, а иногда перфорацией кишечника и кровотечением. Лица с ослабленной иммунной системой и страдающие ахлоргидрией восприимчивы к более низкой дозе *S.typhi* и подвержены риску развития тяжелой формы заболевания. Независимо от лечения или факторов риска общий показатель летальности около 4%. Приблизительно 1-4% пациентов остаются носителями *S.typhi* в кишечнике и желчном пузыре на многие месяцы и годы (хронические носители).

Для точной диагностики брюшного тифа необходимо выделение *S.typhi* из проб пациента. Если сделать посев крови, выделений из кишечника и костного мозга, то более 90% пациентов дадут положительные результаты на ранней стадии развития заболевания. Посев только крови снижает чувствительность диагностики на 50-70%. Хроническое носительство можно дифференцировать от недавно перенесенного заболевания по серологической реакции на Vi-полисахарид, поскольку носители обычно имеют очень высокий титр антител к этому антигену.

В течение длительного времени для лечения брюшного тифа наиболее предпочтительным препаратом был хлорамфеникол (левомицетин), но из-за развития лекарственной устойчивости в течение 1970-х и 1980-х годов этот лекарственный препарат был заменен на ампициллин и ко-тримоксазол. Позднее растущая устойчивость к вышеуказанным антибиотикам привела к необходимости использования производных хинолона и третьего поколения цефалоспоринов.

Иммунный ответ

Обычно у пациентов, переболевших брюшным тифом, формируется пожизненный иммунитет. Повторное заражение случается редко, по крайней мере, в тех случаях, когда первичное инфицирование не было приостановлено ранним назначением антибиотиков. Считается, что для формирования иммунной защиты против брюшного тифа необходимы как клеточная, так и гуморальная реакции организма. После естественного заражения специфические антитела обнаруживаются в крови и кишечнике. Опыты на животных показывают, что специфический секреторный IgA к O-антигену может играть важную роль. Активность специфических цитотоксических Т-лимфоцитов (CTL) наблюдалась после вакцинации оральной живой аттенуированной вакциной против брюшного тифа, указывая на роль CTL в формировании защиты против инфекции.

Обоснование для вакцинации, как подхода по борьбе с инфекцией

Поскольку человек является единственным источником инфекции, и передача *S.typhi* осуществляется фекально-оральным путем, меры по борьбе с инфекцией должны включать улучшение санитарных условий и гигиены питания. К сожалению, улучшения в этой области самым тесным образом связаны с социально-экономическим прогрессом, который в эндемичных регионах происходит сравнительно медленно. Помимо этого, антропогенные и природные катастрофы часто вынуждают людей жить в антисанитарных условиях, способствующих возникновению и распространению желудочно-кишечных инфекций.

Теоретически, борьбу с брюшным тифом можно обеспечить за счет соответствующего лечения антибиотиками как клинических случаев, так и носителей, выделяющих *S.typhi*. Этот подход требует наличия хорошо функционирующей службы охраны здоровья населения, включая доступность соответствующих лекарственных препаратов и наличие надежных диагностических лабораторий, которые в большинстве высокоэндемичных районов в настоящее время отсутствуют. В дополнение к этому быстро развивающаяся лекарственная устойчивость *S.typhi* значительно сокращает возможности ограничения распространения инфекции. Дальнейшее свободное использование антибиотиков усугубит эти проблемы. Таким образом, до тех пор, пока социально-экономическое развитие не изменит условия жизни наиболее уязвимых групп населения, для борьбы с брюшным тифом необходимы эффективные и доступные вакцины.

Вакцины против брюшного тифа

За последние 15 лет были лицензированы 2 новые вакцины против брюшного тифа, которые широко используются в мире. Одна из них применяется парентерально, другая перорально. Эти вакцины в значительной мере заменили старую и высоко реактогенную цельноклеточную инактивированную нагреванием вакцину во многих странах.

Полисахаридная Vi вакцина

Эта вакцина содержит очищенный Vi-полисахарид *S.typhi*. Вакцина вводится подкожно или внутримышечно, разовая доза для лиц старше 2 лет составляет 25 мкг. Иммунитет формируется через семь дней после прививки. Рекомендуется хранить вакцину при температуре от + 2 °C до + 8 °C.

Рандомизированные испытания в Непале, в которых участвовали лица в возрасте 5-44 лет, показали при активном эпиднадзоре, что иммунитет против брюшного тифа наблюдается у 75% лиц в течение 20 месяцев. В ходе недавно проведенного исследования в Южной Африке 55% эффективность была продемонстрирована у детей в возрасте 5-16 лет три года спустя после проведения иммунизации. Десять лет спустя после вакцинации 58% все еще сохраняли анти-Vi IgG >1 мг мл⁻¹ в сыворотке крови, этот уровень часто рассматривается как достаточный для обеспечения защиты, хотя единого мнения по данному вопросу не существует. Однако, аналогичный процент в контрольной группе показал такой же уровень анти-Vi IgG по истечении 10 лет. Тем не менее, в высокоэндемичных районах привитые дети школьного возраста обычно рассматриваются как наиболее восприимчивая возрастная группа. В регионах с низким уровнем эндемичности продолжительность иммунитета не ясна.

Вакцина не эффективна среди детей в возрасте младше 2 лет; исследования в Индонезии показали, что в результате низкого уровня иммунного ответа вакцину экономически не целесообразно использовать среди детей в возрасте 2-5 лет.

Для поддержания иммунитета рекомендуется ревакцинация каждые три года. Vi вакцина может быть использована одновременно с другими вакцинами, предназначенными для международных путешественников, такими как вакцины против желтой лихорадки и гепатита А. Противопоказаний нет, кроме предыдущей острой реакции на компоненты вакцины. Хотя вакцина и безопасна для ВИЧ-позитивных лиц, выработка защитных антител напрямую зависит от уровня CD4 положительных Т-клеток. Поствакцинальные реакции, похоже, ограничиваются повышением температуры (0%-1%), головной болью (1.5%-3%) и эритемой или уплотнением >1 см на месте укола (7%). Как и при применении многих других полисахаридных вакцин, не наблюдается бустерного эффекта, указывающего на иммунную память. На этом основании разрабатываются конъюгированные протеин-Vi полисахаридные вакцины.

Вакцина Ty21a

Эта вакцина, состоящая из живого аттенуированного штамма *S. typhi* Ty21a, разработана в начале 1970-х годов путем химического мутагенеза. На формирование иммунитета заметно влияют число доз и промежутки между прививками. Когда вводится 3 дозы с промежутком в два дня, иммунитет достигается в течение 7 дней после введения последней дозы. В эндемичных районах бустерная доза рекомендуется каждые три года. Путешествующим лицам из неэндемичных районов в эндемичные рекомендуется ежегодная ревакцинация. В настоящее время нет данных полевых испытаний, подтверждающих эффективность этой вакцины среди детей в возрасте младше 3 лет.

Вакцина обычно принимается перорально в растворимых в кишечнике капсулах и зарегистрирована для использования среди лиц в возрасте старше 6 лет. Она показала защитный эффект в 62% сроком не менее, чем на 7 лет после последней дозы, а испытания, проведенные в Чили с участием более 200 000 школьников, продемонстрировали практическую выгоду использования этой вакцины. Вакцина Ty21a в жидком виде может использоваться для детей в возрасте 2-х лет, она доказала большую иммуногенность, чем вакцина в капсулах. В настоящее время эта вакцина присутствует на рынке в ограниченном количестве стран, однако предполагается, что постепенно она вытеснит вакцину в растворимых в кишечнике капсулах. В полевых испытаниях в Чили участвовало более 36 000 привитых в возрасте от 5 до 19 лет, и эта форма вакцины показала 79% эффективности даже через 5 лет после проведения иммунизации.

Ty21a очень хорошо переносится. Вакцину можно принимать одновременно с другими вакцинами, в том числе живыми вакцинами против полиомиелита, холеры и желтой лихорадки или комбинированной вакциной против кори, паротита и краснухи (КПК). Следует в течение 3 дней до и после вакцинации избегать приема прогуганила или антибиотиков. Не известно, причиняет ли эта живая аттенуированная вакцина вред плоду при приеме ее во время беременности. Ty21a может быть использована для вакцинации ВИЧ-позитивных лиц без всякого риска, если уровень Т-клеток (CD4) ниже 200/mm³. Вакцину следует хранить при температуре + 2 °C - + 8 °C.

С целью разработки более иммуногенных оральных вакцин против брюшного тифа проводится тестирование нескольких аттенуированных штаммов *S.typhi*, помимо Ty21a.

Инактивированная цельноклеточная вакцина

Первичная иммунизация этой парентеральной вакциной состоит из 2 доз, введенных с интервалом в 4 недели; одна бустерная доза рекомендуется каждые три года. Она все еще используется в ряде развивающихся стран и имеет вполне разумную цену. Контрольные испытания показали, что эффективность этой инактивированной цельноклеточной вакцины составляет 51-67%. Однако полевые испытания показали, что прививка вызывает температуру и системные реакции у 9-34% привитых с краткосрочной нетрудоспособностью в 2-17% случаев. Помимо редких анафилактических реакций, смертельные случаи или хронические нарушения здоровья в результате прививки не зарегистрированы.

Общая позиция ВОЗ в отношении новых вакцин

Вакцины для широкого использования должны:

- соответствовать требованиям качества, как это определено в действующем политическом заявлении ВОЗ по качеству вакцин¹;
- быть безопасными и оказывать существенное воздействие на саму болезнь во всех целевых группах населения;
- если вакцины предназначены для младенцев и детей раннего возраста, они должны легко вписываться в существующий национальный календарь прививок программы иммунизации детей и его временные рамки;
- не оказывать существенного влияния на формирование иммунного ответа на другие вакцины, вводимые одновременно;
- разрабатываться в соответствии с общими техническими ограничениями, например, в отношении хранения в условиях холодной цепи и возможностей хранения;
- иметь соответствующие цены для разных рынков.

Позиция ВОЗ по вакцинам против брюшного тифа

Старая, инактивированная нагреванием цельноклеточная вакцина не всегда может изготавливаться в соответствии с международными стандартами, в то время как и парентеральная вакцина, полученная с использованием Vi-полисахарида, и живая аттенуированная оральная вакцина Ty21a гарантированно высококачественные и безопасные. Соответственная продолжительность защиты еще до конца не установлена в обоих случаях. В силу значительной реактогенности, инактивированная цельноклеточная вакцина должна в настоящее время быть заменена на менее реактогенные, но в равной мере эффективные, современные вакцины. Однако, в основном по экономическим соображениям, старая вакцина еще используется в разных частях мира.

¹ Документ WHO/VSQ/GEN/96.02 можно получить в центре документации VAB. World Health Organization, 1211 Geneva 27, Switzerland.

Существующие формы, по крайней мере, Vi вакцины и Ty21a имеют средний показатель эффективности (50-70%) в традиционных целевых группах детей в возрасте старше 5 лет и молодежи. У детей возрастной группы младше 3-5 лет соответствующая эффективность недостаточно задокументирована. Хотя брюшной тиф в первые годы жизни не считается проблемой общественного здравоохранения, проведенная недавно работа показала, что, по крайней мере, в некоторых эндемичных районах наиболее высокий уровень заболеваемости брюшным тифом наблюдается среди детей в возрасте менее 5 лет. Если эти выводы найдут подтверждение в других высоко эндемичных районах, то вакцинация этой возрастной группы может стать более важной, чем ранее считалось, а это окажет влияние на состав будущих вакцин, а также на календарь прививок. Также, поскольку эти вакцины индуцируют разные механизмы формирования иммунитета, следует провести исследования относительно потенциально возможных дополнительных эффектов.

Ни вакцина, полученная с использованием Vi-полисахарида, ни вакцина Ty21a не прошли лицензирования для детей в возрасте моложе 2 лет, и в их современной форме они не могут рассматриваться в качестве кандидатов на включение в широкомасштабные программы вакцинации данной возрастной группы. Однако, в ожидании появления более совершенных вакцин против брюшного тифа, есть все основания для проведения дальнейшей оценки защитной эффективности лицензированных в настоящее время вакцин при их применении в самой младшей возрастной группе.

Национальные решения относительно стратегии в области борьбы с брюшным тифом должны основываться на результатах тщательного анализа заболеваемости по группам особого риска и затратно-выигрышного анализа запланированных мероприятий.

Проведение иммунизации против брюшного тифа среди школьников и молодежи рекомендуется там, где заболеваемость в этих группах представляет собой проблему для общественного здравоохранения, а особенно там, где преобладают устойчивые к антибиотикам штаммы *S.typhi*. В этих районах иммунизация против брюшного тифа будет необходимой до тех пор, пока улучшение социально-экономических условий не позволит окончательно прервать передачу инфекции. Там, где это возможно, применение вакцины против брюшного тифа должно быть согласовано с использованием вакцин против столбняка и дифтерии.

Для случайной небольшой по масштабу вакцинации в странах с низкой эндемичностью и для индивидуальной защиты краткосрочных визитеров в высокоэндемичные районы рекомендуется любая из двух современных вакцин против брюшного тифа. Следует, однако, отметить, что вакцины не гарантируют полной защиты и не должны исключать гигиенических предосторожностей.