

117

Содержание

117 Вакцины против холеры

ВСЕМИРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Женева

Еженедельник эпидемиологии

20 АПРЕЛЯ 2001 г.,

№. 16, 2001, 76, 117–124

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

Вакцины против холеры

Политическое заявление ВОЗ

В соответствии со своими полномочиями ВОЗ играет нормативную роль, в связи с чем публикует серию регулярно обновляемых документов по позиции организации относительно вакцин и комбинаций вакцин против болезней, имеющих международное значение для общественного здравоохранения. Прежде всего, эти документы касаются использования вакцин при проведении широкомасштабных программ иммунизации; ограниченная индивидуальная вакцинация, которая в основном проводится частным сектором и может быть ценным дополнением к национальным программам, не рассматривается в этом политическом документе. В документах по позиции приводится обобщенная информация по соответствующим болезням и вакцинам, их завершает изложение существующей позиции ВОЗ по их использованию в глобальном контексте.

Краткое содержание и выводы

На протяжении всей истории существующие в водной среде и высоко контагиозные микроорганизмы *Vibrio cholerae* становились причиной опустошительных эпидемий в мире. Текущая пандемия вызвана биотипом холерного вибриона Эль-Тор, относящегося к серогруппе O1, она началась в Юго-восточной Азии в 1961 году. Это привело впоследствии к возникновению вспышек заболевания в многочисленных странах Азии, Африки и Южной Америки. Начиная с 1992 года *V.cholerae* O139, который представляет собой новый и более вирулентный вариант серогруппы биотипа Эль-Тор, распространился во многих территориях Азии. Несмотря на наличие и доступность простого метода лечения путем оральной регидратации, маленькие дети и пожилые лица являются наиболее уязвимыми в отношении сильного обезвоживания организма при тяжелых формах холеры. Уровень летальности может превышать 20% от общей численности заболевших. По оценкам, ежегодно в мире от холеры погибает до 120 000 человек.

Хотя соблюдение необходимых правил личной гигиены, безопасность продуктов питания и наличие соответствующих санитарных условий являются основой в деле борьбы с холерой, добиться за короткий период времени значительного улучшения в

этом направлении в эндемичных странах очень сложно. В то же время существует острая потребность в эффективных вакцинах, как дополнительном подходе общественного здравоохранения в отношении профилактики холеры. Парентеральная вакцина, основанная на инактивированном *V.cholerae* O1, имеется в наличии на протяжении последних 40 лет. Защитная эффективность этой вакцины невелика и носит кратковременный характер, она не предотвращает передачу возбудителя инфекции. В течение недолгого времени эта парентеральная вакцина была рекомендована ВОЗ для применения. В настоящее время разрабатываются новые вакцины против холеры, а две пероральные вакцины уже доступны в международном масштабе.

Одной из этих вакцин является WC/rBS, которая состоит из убитых всех клеток *V.cholerae* O1 с рекомбинантным В-компонентом холерного токсина. Эта убитая вакцина хорошо переносится и обеспечивает после получения второй дозы высокий уровень защиты (85%-90%) сроком на 6 месяцев у всех привитых в возрасте старше 2 лет. По истечении 3-х лет после иммунизации сохраняется уровень защиты до 50% у всех привитых, которые на момент проведения иммунизации были старше 5 лет.

Другая оральная вакцина, живая аттенуированная, создана на основе модифицированного штамма CVD103-HgR *V.cholerae*. Одна доза этой живой вакцины вызывала высокий уровень защиты (60-100%) при ее испытании на взрослых добровольцах в Соединенных Штатах Америки, находившихся под наблюдением в течение трех месяцев после вакцинации. Эта вакцина также хорошо переносится и иммуногенна у детей в трехмесячном возрасте. Эффективность этой вакцины для защиты населения эндемичных районов еще не получила своего подтверждения. Однако, ни одна из этих оральных вакцин не продемонстрировала устойчивого иммунитета у детей младше 2 лет. Хотя новые вакцины против штамма O139 имеются, их эффективность еще не была документально зафиксирована.

Общие сведения

Значение для здравоохранения

За всю историю опустошительные вспышки холеры вызывали заболевание миллионов лиц и становились причиной сотен тысяч смертей. Всего было зарегистрировано 7 пандемий холеры.

По сравнению с парентеральной вакциной, доступные сегодня в международном масштабе оральные вакцины представляют собой значительный шаг вперед в плане эффективности защиты от бремена, продолжительности защиты, безопасности и простоты введения.

Вакцинацию против холеры групп населения повышенного риска следует осуществлять только наряду с другими мероприятиями по профилактике и борьбе с болезнью. К группам населения повышенного риска могут относиться, но не ограничиваться ими, беженцы в перенаселенных лагерях и жители городских трущоб.

В настоящее время для вакцинации групп населения, которым

непосредственно угрожает эпидемия холеры, ВОЗ рекомендует вакцину WC/rBS. В случае вспышек холеры, когда проблемы материально-технического обеспечения не позволяют провести иммунизацию с использованием 2-х доз вакцины, можно рекомендовать использование одной дозы вакцины CVD 103-HgR.

Для иммунизации путешествующих лиц в высоко эндемичные районы можно использовать обе оральные вакцины, принимая во внимание, что защитные свойства возникают через 7 дней после приема одной дозы вакцины CVD 103-HgR или через 7 дней спустя после второй дозы вакцины WC/rBS.

Существует острая необходимость в вакцинах против холеры, которые эффективны против различных эпидемических штаммов *V.cholerae*, включая штамм O139, и которые демонстрируют долгосрочный и приемлемый уровень защиты во всех возрастных группах населения, включая детей младше 5 лет.

Последняя все еще продолжающаяся пандемия началась в Индонезии в 1961 году, достигла Африканского континента в 1970-х годах и Южной Америки в 1991 году. К 1994 году на Американском континенте было зарегистрировано более 1 миллиона случаев заболевания и около 10 000 смертей. Частично из-за сложностей в осуществлении эпиднадзора, а также из-за боязни экономических и социальных последствий, уровень заболеваемости и смертности от холеры, скорее всего, в значительной мере занижается. Во всем мире от холеры ежегодно, по оценке, умирает около 120 000 человек. При соответствующем лечении уровень летальности не должен превышать 1%, однако иногда этот показатель достигает 40%. В течение 1996 и 1997 годов казалось, что вспышка холеры в Южной и Северной Америке пошла на спад, однако сводные данные за 1998 год опять показали рост заболеваемости, особенно в Перу, где этот показатель вырос с 3 500 случаев до 41 700. В 1999 году уровень официальной заболеваемости в Южной Америке снизился на 86%. В мировом масштабе с 1997 по 1998 годы был зарегистрирован рост числа случаев заболевания с менее, чем 140 000 случаев, до более, чем 290 000 случаев. В 1999 году глобальный уровень заболеваемости составил около 254 000 случаев, причем только на долю Африки пришелся 81% от общего количества случаев заболевания в мире. В том же году уровень летальности в Африке достиг 4.2%, что составило более 95% от общего числа смертельных исходов от холеры в мире. В 2000 году были зарегистрированы многочисленные вспышки холеры среди населения различных островов Океании. Поскольку пандемия все еще продолжается, растет число пораженных заболеванием стран.

Только человек является известным источником *V. cholerae*, и заболевание распространяется через загрязненные фекалиями воду и пищу. Таким образом, эндемичность и эпидемичность холеры теснейшим образом связаны с плохими санитарными условиями. Считается, что непосредственная передача от человека к человеку является редкой. Хотя оральная регидратация может спасти жизнь, она не влияет на распространение инфекции.

Холера может вызвать весьма значительные экономические последствия в виде сокращения производства, проблем с экспортом продуктов питания и снижения объема туризма. В Перу в начале 1990-х годов в течение вспышки холеры потери оценивались в несколько сотен миллионов долларов только за один год. Такие серьезные экономические последствия являются одной из причин заниженной отчетности о случаях заболевания.

Возбудитель и заболевание

Возбудителем холеры является *V.cholerae* – это граммотрицательный, представляющий собой изогнутую палочку, не образующий споры микроорганизм, имеющий один полярно расположенный жгут. Серогруппирование базируется на полисахаридах O-антигена. Эпидемии почти всегда вызывает холерный вибрион серогруппы O1. Описаны три серотипа (Огава, Инаба и Гикошима) и 2 биотипа холерного вибриона (классический и Эль-Тор). Холерный вибрион биотипа Эль-Тор, первоначально выделенный как авирулентный штамм в 1905 году, приобрел высокую вирулентность и является причиной ныне протекающей пандемии. В 1992 году появилась новая серогруппа, которая является генетическим дериватом биотипа Эль-Тор. Она была обнаружена в Бангладеш и стала причиной масштабной эпидемии. В настоящее время она охватила значительную часть Азии и получила название *V.cholerae* O139 «Bengal».

V.cholerae представляет собой неинвазивный микроорганизм, который, попадая в тонкую кишку, минуя слизь, колонизирует поверхностный кишечный эпителий. Возбудитель поражает тонкий кишечник посредством выделяемого холерного токсина (холерогена), который находится в тесной связи со специфическим рецептором энтероцитов – ганглиозидом GM1. Связанный холероген приводит к повышению содержания цАМФ, увеличивая активность аденилатциклазы, что приводит к секреции в кишечник хлорида и бикарбоната. В результате происходит гиперсекреция жидкости в тонком кишечнике

Для большинства случаев холеры характерна острая профузная диарея в течение одного или нескольких дней. В тяжелой форме холера является одним из наиболее смертоносных инфекционных заболеваний. Спустя 3-4 часа после появления симптомов у прежде здорового человека снижается давление и он может умереть в течение 6– 8 часов. Чаще заболевание приводит к шоку через 6–12 часов и смертельному исходу в последующие 18 часов или несколько дней. Пациенты с 0 группой крови особенно подвержены тяжелому течению холеры.

Диагностика холеры обычно осуществляется путем выделения возбудителя заболевания при исследовании стула заболевшего. Реакции гемагглютинации со специфической антисывороткой используются для подтверждения диагноза.

Дегидратация легкой и средней степени лечится простым методом введения перорально растворов с глюкозой и солями. В тяжелых случаях требуется активная внутривенная регидратация. Более того, ВОЗ рекомендует использование антибиотиков только для лечения случаев холеры с признаками тяжелой дегидратации. При возможности следует учитывать чувствительность холерных вибрионов к антибиотикам. Антибиотики не назначаются для лечения холеры легкого

и среднего течения и для массовой профилактики. Неправильное применение антибиотиков привело к возникновению штаммов, устойчивых к ряду из них, некоторые из этих штаммов высоко вирулентны.

Защитный иммунный ответ

Защитный иммунитет в основном обусловлен антителами, продуцируемыми местно в слизистой кишечника и выделяемыми на поверхность слизистой кишечника. Эти антитела направлены на борьбу с бактериальными компонентами, включая холерный токсин, и защищают благодаря подавлению образования колоний микроорганизма и размножения путем блокирования действия токсинов. Антитела к холерным антигенам классов IgA, IgG и IgM находятся в просвете кишки, хотя с точки зрения защитного иммунитета интерстициальные антитела IgA являются наиболее важными.

Кишечные IgA-антитела против холерного токсина специфичны для его В-субъединицы и препятствуют развитию клинических признаков болезни путем блокирования связывания токсина с рецепторами ганглиозидами. Более того, торможение роста может произойти в результате связывания антител с микроорганизмами и воздействия на их подвижность или специфического процесса их прилипания к эпителию.

Антитела против нескольких антигенов *V.cholerae*, в том числе соматических О-антигенов, обнаружены в сыворотке пациентов, перенесших холеру, или лиц, прошедших вакцинацию. Особенно специфические антитела О-группы демонстрируют комплементзависимую вибриоцидальную активность. Достигая максимального уровня на 8-10 день с момента появления клинических признаков заболевания, уровень анти-О-антител снижается до исходного уровня в течение 2-7 месяцев. Несмотря на то, что это невозможно рассматривать как непосредственную защиту, сывороточный вибриоцидальный ответ находится в определенной взаимосвязи с устойчивостью против инфекции.

После перенесенного заболевания ранний системный ответ на соматические антигены – это антитела класса IgM. Последующие проблемы, вызванные природными или вакцинными антигенами, индуцируют переход антител на класс IgG. Краткосрочную защиту также могут обеспечить циркулирующие антитела антигена против токсина. Добавление В-субъединицы к оральной вакцине стимулирует образование в мукозе кишечного IgA против холерного токсина и обеспечивает формирование защитной реакции сроком до 9 месяцев с момента вакцинации. Добавление В-субъединицы также приводит к формированию краткосрочного (на 3 месяца) перекрестного иммунитета против диареи, вызываемой энтеротоксигенной кишечной палочкой *Escherichia coli* (ЕТЕС), которая продуцирует неустойчивый к повышению температуры энтеротоксин, имеющий по фармакологическим и антигенным характеристикам сходство с холерным токсином. Не существует защиты от штаммов ЕТЕС, которые вырабатывают устойчивые к повышенной температуре энтеротоксины.

Обоснование вакцинации как средства борьбы с инфекцией

Холера ежегодно является причиной как минимум 120 000 смертей. Задачей эффективной борьбы с холерой является снижение уровня летальности до 1%. В 1997 году этот показатель по всему миру составил в среднем 4.3%, а в нескольких странах Африки был зарегистрирован уровень, превышающий 20%. С 1997 по 1998 год общее количество случаев, по которым поступила информация в ВОЗ, удвоилось и достигло более чем 290 000 случаев, в основном в результате возросшей эпидемической активности в ряде частей Африки и в Перу. Количество случаев холеры во всем мире остается высоким. Очевидно, что, по сравнению с серогруппой O1, новый штамм холерного вибриона O139 «Bengal» обладает такой же способностью выживать в водной среде. Это все еще подтверждается рядом стран южной и юго-восточной Азии.

Войны и политическая нестабильность, изменения климата и природные катастрофы, растущий уровень миграции населения и огромное скопление людей в местах, не обеспеченных санитарными условиями, всегда способствовали распространению таких эпидемий, как холера. К сожалению, такие условия по-прежнему преобладают во многих частях мира. С другой стороны, 40-летняя история продолжающейся пандемии показала, что холера может быстро распространяться на территориях с плохими санитарными условиями, даже в отсутствие природных и техногенных катастроф. Все больше географических территорий становятся эндемичными, отражая несостоятельность социально-экономической инфраструктуры и трудности в обеспечении мер по борьбе с инфекцией. Около 120 стран зарегистрировали местные случаи холеры с 1991 года; более половины из них регистрировали случаи заболевания в течение пяти из прошедших восьми лет.

Новые вакцины против холеры

Парентеральная вакцина

До последнего времени имелись в наличии только вакцины против холеры, произведенные на основе убитых фенолом цельных клеток *V.cholerae*, которые вводились в количестве 2 доз, с интервалом в 2 недели. К сожалению, эффективность этих вакцин в борьбе с острой дегидратацией составляет только около 50%, продолжительность защиты едва превышает шесть месяцев, эти вакцины не предотвращают передачу возбудителя инфекции.

Поскольку требования ВОЗ к производству и контролю за убитыми цельноклеточными вакцинами могут не соответствовать требованиям к производству и контролю за вакцинами против холеры нового поколения, и поскольку такие вакцины не рекомендуется использовать для широких нужд здравоохранения, даже если они еще и производятся в ряде стран, Комитет экспертов ВОЗ по биологической стандартизации принял решение о прекращении действия этих требований в 1999 году.

В настоящее время не существует международных принятых методик для измерения действенности новых вакцин, которые могли бы гарантировать их способность вызывать иммунитет в целевых группах населения.

Оральные вакцины

Убитая вакцина WC/rBS

Эта вакцина состоит из убитых цельных клеток *V.cholerae* O1 с рекомбинантной В-субъединицей холерного тосина (WC/rBS) и представлена на рынке с начала 1990-х годов. Вакцина дается пациенту в двух дозах, она продемонстрировала полную безопасность даже в случаях беременности и кормления грудью. Во время проведения полевых испытаний в Бангладеш 3 дозы вакцины WC/rBS обеспечили 85% и 50% защиту, что было выявлено при проведении оценки через 6 месяцев и 3 года соответственно во всех возрастных группах, в том числе и среди детей младше 5 лет. Защита детей в возрасте 2-5 лет быстро снижается через первые 6 месяцев после вакцинации и полностью исчезает в течение третьего года после вакцинации. Во время последних полевых испытаний в Перу с участием новобранцев 2 дозы вакцины WC/rBS, принимаемые с интервалом в 1-2 недели, индуцировали первичный защитный иммунитет у 86% вакцинированных. Важно отметить, что последние результаты были получены в группе лиц, ранее не подвергавшихся заболеванию и практически исключительно имеющих 0 группу крови. В среднем вакцина вызывает защитный иммунитет у 50-60% не менее чем на 3 года. На основании проведенных исследований рекомендуется прием 2-х доз вакцины с интервалом в 10-14 дней.

В течение первых трех месяцев после вакцинации вакцина WC/rBS до 60% эффективна против энтеротоксигенной *E.coli* (ETEC), и в 1995 эту вакцину стали назначать и для борьбы с ETEC. Нет данных об иммунизации WC/rBS одновременно с другими вакцинами. Однако теоретически не существует опасности одновременного их использования.

Единственным зарегистрированным поствакцинальным проявлением после применения WC/rBS являются редкие незначительные желудочно-кишечные расстройства. Если не существует повышенной чувствительности к компонентам вакцины, противопоказаний против ее применения нет. Вакцину хорошо переносят ВИЧ-позитивные лица.

В настоящее время вакцина WC/rBS лицензирована в Аргентине, Гватемале, Сальвадоре, Эстонии, Гондурасе, Мадагаскаре, Никарагуа, Норвегии, Перу и Швеции.

Благодаря передаче технологии, упрощенный вариант убитой цельноклеточной вакцины (без В-субъединицы) производится во Вьетнаме, где она прошла тестирование и лицензирование. Две дозы оральной вакцины обеспечивали защитный эффект во время местной недавней вспышки холеры в течение 8-10 месяцев у 66% получивших прививку. Важно отметить, что среди детей в возрасте 1-5 лет эффективность составила 68% во время той же вспышки. С 1997 года в эндемичном регионе Вьетнама проводится тестирование бивалентной вакцины второго поколения, содержащей серогруппу O139 в добавление к O1, в больших рандомизированных группах населения с использованием двойного слепого метода с применением плацебо для контроля эффективности.

Живая аттенуированная вакцина CVD 103-HgR

Эта живая аттенуированная оральная вакцина против холеры, состоящая из генетически модифицированных штаммов CVD 103-HgR *V.cholerae*, существует с 1994 года. Масштабные испытания, проведенные в ряде стран Африки, Азии и Латинской Америки продемонстрировали безопасность и иммуногенность этой однодозовой вакцины даже у ВИЧ-позитивных лиц. Эффективность этой вакцины через неделю после вакцинации была продемонстрирована испытаниями на добровольцах. Высокий уровень защиты (> 90%) был выявлен против средней тяжести и тяжелых случаев заболевания, вызванных холерным вибрионом Эль Тор или классическим биотипом. Общий защитный эффект против случаев холеры любой тяжести (в том числе легких случаев), вызванных вибрионом Эль Тор, составил 80%.

Как и в случае с вакциной WC/rBS, пациенты с 0 группой крови показывают сероконверсию на таком же уровне, как и другие привитые лица. Однако в ряде клинических испытаний CVD 103-HgR средняя геометрическая величина у лиц с 0 группой крови была значительно выше, чем соответствующий уровень у лиц с другими группами крови. Защита продолжается не менее 6 месяцев; пока нет данных, превышающих это срок.

При проведении выборочных полевых испытаний с плацебо контролем в Индонезии одна доза CVD 103-HgR вызвала 60% защиты на протяжении 6 месяцев после вакцинации, но только 24% защиты на протяжении первого года. Очень небольшое число случаев, которое было выявлено на протяжении первого года после вакцинации (по сравнению с ожидаемым числом на территории, где проводилось исследование), производит впечатление неопределенности. Одна доза CVD 103-HgR не вызывает значительной долгосрочной защиты на протяжении 4 лет наблюдений.

Еще не удалось установить, формирует ли эта вакцина защиту у детей в возрасте младше 2 лет, хотя и было продемонстрировано, что она хорошо переносилась и иммуногена у младенцев 3-месячного возраста. Как и вакцина WC/rBS, вакцина CVD 103-HgR не обеспечивает иммунитет против *V. cholerae* O139.

При применении вакцины CVD 103-HgR в комбинации с живой оральной вакциной Ту21а против брюшного тифа не наблюдалось взаимного подавления вакцинами друг друга.

Кроме случаев легкой транзиторной диареи у 2% вакцинированных, единичных случаев тошноты и кишечной колики, не наблюдалось никаких других поствакцинальных проявлений. Нет противопоказаний для применения вакцины CVD 103-HgR, возможно, кроме повышенной чувствительности к отдельным компонентам вакцины.

Поскольку контрольные исследования беременных женщин не проводились, они должны проходить иммунизацию с использованием вакцины CVD 103-HgR, только при наличии высокой степени риска заражения холерой, и если отсутствует соответствующее терапевтическое лечение или инактивированная вакцина против холеры.

В настоящее время вакцина лицензирована в Аргентине, Канаде, Колумбии, Финляндии, Гватемале, Перу, на Филиппинах, в Шри Ланке, Швейцарии и Венесуэле.

Позиция ВОЗ относительно вакцин против холеры¹

Обе вакцины WC/rBS и CVD 103-HgR продемонстрировали свою безопасность и отсутствие каких-либо значительных поствакцинальных проявлений. По сравнению со старой парентеральной вакциной, последние оральные вакцины обеспечивают лучшую и более продолжительную защиту против холеры. Однако недостаточный уровень защиты у детей младше 2 лет исключает эти вакцины из национальных программ вакцинации детей.

Основным показателем для вакцинации против холеры является обеспечение защиты населения высокого риска заражения в эндемичных районах. Из соображений экономической целесообразности, использование вакцины против холеры следует рассматривать в качестве превентивной меры, а не метода ограничения вспышки заболевания, когда она уже началась. Вакцинацию против холеры следует проводить только в сочетании с другими мерами профилактики и борьбы с инфекцией, рекомендованными ВОЗ. В чрезвычайных ситуациях следует проводить иммунизацию таких групп населения повышенного риска, как проживающие в лагерях беженцы и жители городских трущоб.

Следует провести исследование эффективности вакцинации против холеры в отношении ее роли в программах борьбы с холерой.

В силу низкой эффективности и краткосрочности иммунитета использование старой парентеральной вакцины не рекомендуется.

Среди вакцин против холеры нового поколения убедительную эффективность в полевых условиях продемонстрировала только вакцина WC/rBS. Таким образом, именно вакцину WC/rBS следует рассматривать как средство защиты групп населения повышенного риска возникновения эпидемии холеры. Тем не менее, существуют примеры, когда во время эпидемии холеры сложно обеспечить прием двух доз вакцины с перерывом в более чем 1 неделю. В таких случаях можно рекомендовать использование вакцины CVD 103-HgR, поскольку ее эффективность уже получила подтверждение в эндемичных районах.

Обе вакцины, как WC/rBS, так и CVD 103-HgR, могут быть рекомендованы для путешественников, которые посещают регионы высокого риска. Если важно обеспечить быструю защиту, следует использовать вакцину CVD 103-HgR, поскольку при ее использовании иммунитет индуцируется уже через 7 дней после приема одной дозы. Вакцина WC/rBS применяется в двух дозах с промежутком не менее чем в одну неделю, и иммунитет формируется через одну неделю после приема второй дозы вакцины.

¹ С общей позицией ВОЗ относительно новых вакцин вы можете ознакомиться в No. 32, 2000, стр. 263.

Доступные в настоящее время оральные вакцины против холеры представляют собой многообещающие достижения, однако дальнейшая работа по их совершенствованию необходима, для того чтобы обеспечить защиту тех, кто в наибольшей степени в этом нуждается, от всего ряда штаммов *V.cholerae*.