

# Еженедельный эпидемиологический бюллетень

## Вакцина против желтой лихорадки

### Документ по позиции ВОЗ

В соответствии со своим глобальным мандатом по предоставлению странам-членам рекомендаций по вопросам политики в области здравоохранения ВОЗ выпускает серию регулярно обновляемых документов по вакцинам и их комбинациям против болезней, имеющих значение для международного общественного здравоохранения. Эти документы, в основном, касаются применения вакцин в широкомасштабных программах иммунизации; ограниченная иммунизация для личной защиты, осуществляемая, в основном, в частном секторе, может быть хорошим дополнением к национальным программам, но она не освещается в этих документах. Документы по позиции ВОЗ обобщают основную информацию по соответствующим болезням и вакцинам и дают заключение в рамках текущей позиции ВОЗ относительно их применения в глобальном контексте. Документы рассматривались рядом экспертов как в организации, так и за пределами ВОЗ, и предназначены для использования, в основном, работниками общественного здравоохранения в странах и руководителями программ иммунизации. Однако документы по позиции ВОЗ могут заинтересовать также международные финансирующие агентства, производителей вакцины, медицинскую общественность и научные издания.

### Краткое изложение и выводы

Желтая лихорадка (ЖЛ) является вирусной геморрагической лихорадкой, которая переносится комарами; она эндемична в тропических регионах Африки и Южной Америки. Переносчиком вируса ЖЛ городского типа от человека к человеку является *Aedes aegypti*, в то время как в условиях джунглей (сельском типе) от обезьяны к обезьяне, случайно - от обезьяны к человеку – с участием нескольких разных видов комаров. Около 90% от приблизительно 200,000 случаев ЖЛ ежегодно наблюдается в Африке, где вспышки являются обычным явлением и где имеют место оба типа передачи. В Южной Америке доминирующим является ЖЛ сельского типа, в виде отдельных случаев или локализованных вспышек. Борьба с *Aedes aegypti* в густонаселенных поселениях может значительно сократить число случаев ЖЛ, но борьба с комарами является непрактичным методом в условиях слабо населенных джунглей. Какого-либо конкретного противовирусного метода лечения ЖЛ нет. Высокоэффективная живая аттенуированная вакцина (17D) используется уже в течение 60 лет. Через месяц после иммунизации до 99% вакцинированных демонстрируют защитные уровни нейтрализующих антител, а иммунитет длится, по-видимому, в течение десятилетий. Побочные поствакцинальные проявления после вакцинации против ЖЛ обычно незначительные, хотя в некоторых случаях может наблюдаться гиперчувствительность к компонентам вакцины, и крайне редко регистрировались случаи вирусного энцефалита или множественного поражения внутренних органов. Редкие побочные проявления не должны ограничивать применение этой

высокоэффективной вакцины. В странах риска в отношении ЖЛ<sup>1</sup> эта вакцина рекомендована для индивидуальной профилактики и предотвращения вспышек заболевания, так же как и для борьбы с инфекцией уже во время вспышек. Вакцина также широко применяется для защиты лиц, выезжающих в эндемичные по ЖЛ районы. Хотя на глобальном уровне нехватки вакцины против ЖЛ не наблюдается, запасов может оказаться недостаточно в случае возникновения нескольких крупных вспышек в городских центрах.

**В странах риска в отношении ЖЛ применение вакцины 17D является основной стратегией, рекомендованной для быстрого создания иммунитета к ЖЛ среди всего населения. Эта стратегия профилактики состоит из двух компонентов. Первый компонент заключается во включении вакцины 17D в национальные программы иммунизации детей. Для удобства и улучшения уровня охвата вакцина против ЖЛ должна вводиться одновременно с коревой вакциной в возрасте от 9 до 12 месяцев, но в другом шприце и в другое место.**

**Вторым компонентом является осуществление массовых кампаний профилактических прививок для защиты восприимчивых более старших групп населения. При наличии ограниченных ресурсов оценка степени риска может помочь определить приоритетные районы для массовых кампаний профилактических прививок.**

**Во время эпидемий ЖЛ, вспышек инфекции ответные кампании по иммунизации должны проводиться с минимальной задержкой для того, чтобы ограничить распространение болезни. Возникновение эпидемии отражает неполноценное осуществление стратегий по профилактике, которые в связи с этим должны быть усилены после вспышек. Соответствующие меры по борьбе с *Aedes aegypti* должны сопровождать все усилия по улучшению уровня охвата прививками.**

**Вакцина против ЖЛ должна предлагаться всем лицам, путешествующим в районы и из них, которые представляют риск для заболевания, если только они не относятся к группе лиц, которым вакцинация против ЖЛ противопоказана. На данный момент имеется недостаточно научных данных для внесения изменений в Международные медико-санитарные правила относительно лиц, путешествующих в эндемичные районы, требующих в настоящее время доказательств достоверной вакцинации против ЖЛ в течение предшествующих десяти лет. Однако в странах риска ресурсы для вакцинации должны направляться для обеспечения хорошего охвата первичными прививками в большей степени, чем для проведения ревакцинации.**

---

<sup>1</sup> Риск заболевания ЖЛ определяется, как районы, где присутствие вируса было продемонстрировано и где экологические факторы могут поддержать передачу вируса желтой лихорадки человеку.

Различные клинические проявления ЖЛ могут быть приняты за некоторые другие инфекционные болезни, которые встречаются в странах риска ЖЛ. Это занижает значение чувствительной системы эпиднадзора, основанной на выявлении каждого случая заболевания с лабораторной диагностикой. Своевременная регистрация и обследование больных с острой лихорадкой и желтухой, при наличии или без геморрагических проявлений, рекомендуются для повышения чувствительности эпиднадзора по выявлению циркуляции вируса ЖЛ. Раннее выявление циркуляции вируса ЖЛ способствует своевременному и быстрому осуществлению ответных мероприятий по борьбе с вспышкой инфекции.

Улучшенный эпиднадзор и отчетность о любых возможных побочных проявлениях после вакцинации рекомендуются для исправления имевших место программных ошибок и содействия лучшему пониманию механизмов патогенеза, вызвавших недавно описанные серьезные побочные проявления.

Необходимо найти механизмы для стимуляции производителей вакцины против ЖЛ в отношении поддержания или увеличения объемов их производства для обеспечения быстрой доставки необходимого количества вакцины в случае возникновения большой вспышки ЖЛ.

### **Общие сведения**

#### *Аспекты общественного здравоохранения*

Желтая лихорадка (ЖЛ) является вирусной геморрагической лихорадкой, которая переносится комарами; она эндемична в тропических регионах Африки и Южной Америки, где ЖЛ наблюдалась в виде нерегулярных вспышек в течение веков. Так же, как чума и холера, ЖЛ подлежит мерам борьбы, определенным в *Международных медико-санитарных правилах*. По оценкам ВОЗ, каждый год в мире наблюдается в общей сложности 200,000 случаев ЖЛ с 30,000 смертельных исходов. Более 90% случаев ЖЛ происходит в Африке, где более 500 миллионов лиц проживает в зоне риска между 15° к северу и 15° к югу от экватора. Более того, ЖЛ является существенным риском для более чем 3 миллионов лиц, ежегодно путешествующих в районы, где встречается ЖЛ.

Укусы инфицированными комарами восприимчивых лиц являются единственным существенным путем передачи ЖЛ. ЖЛ городского или сельского типа может различаться по их соответствующим циклам передачи. Городской тип ЖЛ, который часто проявляется в виде больших вспышек, передается от инфицированных к восприимчивым лицам комарами *Aedes aegypti*, которые размножаются поблизости от человеческого жилья. Городской тип передачи наблюдается, в основном, в Африке. Сельский тип является, прежде всего, энзоотической вирусной инфекцией нечеловекообразных приматов, но разные комары-переносчики, участвующие в передаче вируса, могут вызывать отдельные случаи заболевания или небольшие вспышки ЖЛ и среди лиц, проживающих в районах лесной саванны Африки или в джунглях Южной Америки. Как результат высокой плотности переносчиков, риск заболевания ЖЛ обычно наиболее высок в

конце сезона дождей и в начале сухого сезона, особенно в случаях сельского типа передачи. Вирус ЖЛ сохраняется в течение сухого сезона благодаря трансвариальной передаче у комаров.

С начала 1980-х годов заболеваемость ЖЛ значительно возросла, особенно в Африке. В Нигерии было зарегистрировано более 20,000 случаев, в основном среди детей, во время последовательных вспышек заболевания между 1986 и 1994 гг. Нигерийские вспышки были вызваны, в основном, городским типом ЖЛ, но есть основания полагать, что небольшие вспышки, вызванные сельским типом ЖЛ, ежегодно становятся причиной тысяч случаев ЖЛ в Африке. Во время вспышек в Африке около 20-40% населения в пораженных районах демонстрируют серологические признаки инфекции. Соотношение инфекции как таковой к клинически проявляемому заболеванию было определено как 3.8:1 и 7.4:1 соответственно в период двух разных эпидемий.

В 1940 году успешная борьба с переносчиками привела к исчезновению ЖЛ городского типа в Аргентине, Боливии, Бразилии, Эквадоре, Панаме, Парагвае, Перу и Уругвае. Однако переносчик ЖЛ городского типа (*Aedes aegypti*) никогда не был полностью истреблен в Гайане, Тринидаде и Тобаго и Венесуэле. В последние несколько лет реинвазия *Aedes aegypti* привела к повторному появлению ЖЛ городского типа в Боливии и, если переносчик восстановит свое широкое присутствие по всей Южной Америке, существует значительная угроза повторного появления ЖЛ городского типа на этом континенте. Сельский тип ЖЛ имеет постоянный энзоотический цикл по всему региону, охватывающему бассейны крупных рек, а случаи заболевания (в общей сложности несколько сотен в год) продолжали ежегодно возникать в Бразилии, Боливии, Колумбии, Эквадоре, Гайане, Перу, Тринидаде и Тобаго и Венесуэле. Зарегистрированные цифры заболеваемости желтой лихорадкой считаются значительно заниженными по сравнению с реальной заболеваемостью. В действительности, во время вспышек заболевания около 1-3% населения в пораженных районах Южной Америки демонстрируют наличие серологических признаков инфекции.

В то время как городской тип ЖЛ может быть успешно элиминирован путем широкомасштабной иммунизации и проведения мероприятий по борьбе с *Aedes aegypti*, иммунизация является единственным методом борьбы с ЖЛ сельского типа. В Африке *Aedes aegypti* широко распространен в сельских поселениях, так же, как и в малых и больших городах, в связи с чем борьба с переносчиками неэффективна.

### **Возбудитель инфекции и этиологический диагноз**

Вирус желтой лихорадки является прототипом рода *Flavivirus*, который состоит из порядка 70 разных вирусов, большинство которых переносятся членистоногими. Размер 35-45 nm. Заключенный в оболочку вирус ЖЛ содержит положительно-направленную, однонитевую РНК, состоящую из 10,233 нуклеотидов, которые кодируют три структурных и восемь неструктурных протеинов. Протеин вирусной оболочки играет существенную роль в клеточном тропизме, вирулентности и

иммунитете, а мутации гена оболочки могут изменять эти функции. Основываясь на анализе последовательности, штаммы дикого вируса ЖЛ были разделены, по крайней мере, на семь генотипов: пять в Африке и два в Южной Америке. Вариации генотипа не сопровождаются антигенными различиями штаммов, и поэтому вакцина 17D эффективна против всех генотипов вируса ЖЛ на обоих континентах. Вирус желтой лихорадки может быть инактивирован липидными растворителями (эфир, хлороформ), нагреванием до 56°C в течение 30 минут и ультрафиолетовым облучением.

После укуса инфицированным комаром вирус сначала воспроизводится в месте укуса и распространяется оттуда к регионарным лимфатическим узлам, печени, селезенке, костному мозгу и миокарду и, очень редко, к мозгу (т.е. висцеротропное, а не нейротропное средство). Вирус присутствует в крови в течение инкубационного периода и ранней стадии заболевания на уровне, способном инфицировать кровососущего *Aedes aegypti*.

Для лабораторной диагностики ЖЛ не имеется коммерческих тестов, но ВОЗ осуществляет координацию обучения и снабжения реагентами Центрами по борьбе с болезнями и их профилактике (Атланта, США) для получения теста для обнаружения антител класса IgM в Лабораторной сети ВОЗ по желтой лихорадке. Получение одной IgM-положительной пробы сыворотки при отсутствии недавно проведенной иммунизации предполагает диагноз ЖЛ. Поскольку между вирусом ЖЛ и другими флавивирусами происходят перекрестные реакции, рекомендуется подтверждать все предположительно положительные случаи в региональной референс-лаборатории (РРЛ) в течение семи дней. РРЛ имеет возможность для подтверждения положительного результата, путем использования ряда методов, включая тестирование с использованием потенциально перекрестно-реагирующих антигенов, выделение вируса и полимеразную цепную реакцию (ПЦР). В специализированных лабораториях вирус ЖЛ может быть выделен путем внутрицеребральной инокуляции мышат-сосунков, интраторакальной инокуляции комаров или посева в клеточные культуры. ПЦР может также быть использован для определения вирусного генома в клинических образцах, включая сыворотку, полученную в первый месяц после начала болезни.

В чрезвычайных ситуациях ВОЗ через свою сеть Сотрудничающих центров по арбовирусам и геморрагическим лихорадкам может организовать содействие в диагностике заболевания пострадавшим странам.

### **Иммунный ответ**

Инфицирование вирусом ЖЛ сопровождается быстрым возникновением иммунного ответа. Антитела класса IgM появляются в течение первой недели заболевания, достигая пика в течение второй недели и снижаются в течение последующих 1-2 месяцев. Специфические нейтрализующие антитела, являющиеся основными медиаторами защиты, появляются в конце первой недели и сохраняются в течение многих лет. Нейтрализующие антитела прикрепляются к эпитопам на вирусной белковой оболочке и оказывают влияние на прикрепление

вируса к мембране клетки носителя и последовательную интернализацию вируса. Некоторые неструктурные вирусные протеины (NS1 и NS2) ассоциируются с мембраной инфицированной клетки хозяина, где они становятся мишенью для иммунной элиминации. Антитела к NS1 вносят вклад в защитный иммунитет благодаря лизису инфицированных клеток, в то время как NS3 является мишенью для цитотоксичных Т-клеток. Дикий вирус ЖЛ индуцирует пожизненную защиту против инфекции, но сравнительно мало известно о клеточном иммунитете в ответ на инфицирование этим вирусом человека. Предыдущее инфицирование определенными гетерологичными флавивирусами, в особенности вирусом лихорадки денге, приводит к изменению проявлений заболевания и тяжести ЖЛ. Определение наличия нейтрализующих антител является единственным полезным тестом для выявления наличия иммунитета к ЖЛ.

### **Клиническая картина**

После укуса инфицированного комара инкубационный период составляет приблизительно 3-6 дней. Это сопровождается либо субклинической инфекцией, неспецифическим заболеванием, транзиторным заболеванием, похожим на грипп, лихорадкой с желтухой или фатальной геморрагической лихорадкой. Заболевание обычно начинается внезапно и характеризуется повышением температуры, ознобом, общим недомоганием, головной болью, болью в области поясницы, тошнотой и головокружением. Обычно наблюдаются гиперемия конъюнктивы лица, а также брадикардия. У больных с транзиторной безжелтушной формой инфекции высокая температура в среднем продолжается 3-4 дня с последующим полным выздоровлением. Однако приблизительно в 15% случаев заболевание прогрессирует с короткой ремиссией (24-48 часов) или без нее в более тяжелую форму с высокой температурой, рвотой, болью в эпигастрии, желтухой, поражением почек и геморрагическими проявлениями. Геморрагические проявления являются следствием снижения синтеза свертывающих факторов, так же как и изнурительной коагулопатии. Энцефалит, вызываемый вирусом ЖЛ, крайне редок. Около 20-50% больных с печеночной и почечной недостаточностью умирают, в большинстве случаев через 7-10 дней после начала заболевания. Уровни летальности наиболее высокие среди детей младшего возраста и пожилых людей. Выздоровевшие лица могут испытывать продолжающиеся слабость и общее недомогание, но восстановление фракций печени и почек обычно полное. Специфические механизмы патогенеза ЖЛ у человека остаются слабо изученными.

### **Обоснование для вакцинации, как подхода по борьбе с инфекцией**

Желтая лихорадка является серьезным заболеванием и значительной проблемой общественного здравоохранения для сотен миллионов людей, проживающих на обширных территориях тропической Африки и Южной Америки. Миллионы лиц, путешествующие в регионы риска, также рискуют оказаться инфицированными вирусом ЖЛ. В последние годы произошел значительный рост числа случаев ЖЛ. Не существует лекарственной терапии ЖЛ, а борьба с комарами не является практичным методом в районах с сельским типом передачи инфекции.

Для невакцинированных лиц при попадании на эндемичную территорию в Африке риск заболевания ЖЛ и смерти оценивается как 1:267 и 1:1333 соответственно, в случае пребывания в течение двух недель, хотя риски колеблются в зависимости от сезона. Соответствующие цифры для Южной Америки в 10 раз меньше.

Иммунизация является единственным наиболее эффективным методом получения защиты против ЖЛ. В течение десятилетий безопасная и эффективная вакцина 17D имела в наличии; она была рекомендована ВОЗ для широкомасштабного применения для жителей стран риска и посетителей этих стран. Эта живая аттенуированная вакцина создает долгосрочную защиту после одной инъекции, а ее применение для детей в странах риска имеет предпочтительный коэффициент эффективности затрат. Более того, в соответствии с *Международными медико-санитарными правилами* для въезда в большинство эндемичных стран или проезда из эндемичных стран в страны, где существует риск завоза и укоренения вируса ЖЛ, требуется действующий сертификат вакцинации.

### **Вакцина против желтой лихорадки**

Вакцина против желтой лихорадки 17D является единственной имеющейся на рынке вакциной против ЖЛ. Вакцина получена с использованием дикого вируса ЖЛ (штамм Асиби), изолированного в Гане в 1927 году и аттенуированного серией культивирования, главным образом, в культуре тканей куриных эмбрионов. Многочисленные мутации в структурных и неструктурных вирусных генах привели к получению аттенуированного варианта 17D. Этот аттенуированный вакцинный вирус существует в двух субштаммах (17D-204 и 17DD), которые имеют 99.9% сходства последовательности. Нуклеотидная последовательность показала наличие разницы между штаммом дикого вируса Асиби и аттенуированными субштаммами, влияющими на 20 аминокислот. Многие изменения вовлекают протеины оболочки, а получающиеся в результате фенотипические изменения делают субтипы невозможными для передачи комарами.

Оба субштамма 17D-204 и 17DD используются в вакцинах, и их получают в эмбрионированных куриных яйцах в нескольких странах. Процедура производства включает тестирование как первичного, так и вторичного комплектов посева на предмет висцеротропной и нейротропной активности.

Вакцина против ЖЛ вводится в виде одной подкожной или внутримышечной инъекции (0.5 ml в одной дозе), хотя подкожное введение является предпочтительным. В соответствии с существующими требованиями ВОЗ вакцина против ЖЛ, которая хранилась при температуре 37°C в течение 14 дней, должна (i) сохранять минимальную активность более 1000 MLD<sub>50</sub> на дозу и (ii) демонстрировать среднюю потерю титров <1 log 10 MLD<sub>50</sub>. Эти требования вызывают необходимость добавления стабилизаторов, таких как сорбитол и желатин. Лиофилизированная вакцина требует правильного хранения в условиях холодной цепи, а разведенная вакцина должна храниться на льду или использоваться в течение 6 часов.

*Эффективность.* Защитные уровни нейтрализующих антител (индекс нейтрализации log по крайней мере 0.7) обнаружены у 90% всех вакцинированных в пределах 10 дней и у 99% в пределах 30 дней. В большинстве случаев защита сохраняется в течение 30-35 лет или более. Поскольку между вакциной против ЖЛ и другими вакцинами не происходит взаимодействия, вакцина против ЖЛ может вводиться одновременно с такими другими вакцинами, как вакцины против полиомиелита (пероральная), кори, дифтерии-столбняка-коклюша, гепатита В, гепатита А, пероральная вакцина против холеры и пероральная или парентеральная вакцина против брюшного тифа, но в разных шприцах и в разные места. Когда вакцины вводятся не одновременно, живые вакцины должны вводиться как минимум за месяц до или месяц после вакцинации против ЖЛ. Эта рекомендация основана на предположении, что интерферон, высвобождающийся в ответ на первую вакцину, может иметь временный тормозящий эффект на другие живые вирусные вакцины.

*Безопасность.* Около 400 миллионов доз вакцины против ЖЛ было использовано по всему миру с отличным результатом в отношении безопасности, хотя легкие системные реакции, такие как головная боль, миалгия, слабость и общее недомогание, появляются в первые несколько дней после прививки у 10-30% вакцинированных. Серьезные побочные поствакцинальные проявления являются крайне редкими, но когда они появляются, новорожденные (энцефалит) и лица пожилого возраста (множественные поражения внутренних органов) оказываются более к ним восприимчивыми, чем общая масса населения, вакцинированного против ЖЛ. Были описаны три различных типа серьезных побочных поствакцинальных проявлений:

1. *Реакции гиперчувствительности.* Уровень серьезных аллергических реакций, особенно анафилактических реакций, очень низкий. Однако вакцина производится в эмбрионированных куриных яйцах и противопоказана для лиц с непереносимостью яиц в анамнезе или с сильными аллергическими реакциями на продукты, приготовленные с использованием куриных яиц. У лиц без аллергии к куриным яйцам известны случаи проявления системных аллергических реакций, хотя и очень редко. Некоторые из этих случаев можно объяснить чувствительностью к желатину, который широко используется в качестве стабилизатора вакцины.
2. *Вакциноассоциированная нейротропная патология.* С 1945 года было зарегистрировано в общей сложности 26 подтвержденных или вероятных случаев поствакцинального энцефалита, из которых 16 были у младенцев в возрасте до 7 месяцев. Из этих 26 больных 24 выздоровели без последствий. Вакцинный вирус, полученный из мозга умершего 3-летнего пациента, показал наличие мутаций в оболочечном гене вируса и возросшую нейровирулентность в исследованиях на животных. Неизвестно, были ли другие случаи вызваны аналогичными мутациями вакцинных штаммов.



- Другой смертный случай - это ВИЧ-инфицированный взрослый больной, т.е. больной с подавленным иммунитетом.
3. *Вакциноассоциированная висцеротропная патология.* В 1996-2001 гг. было зарегистрировано 7 случаев вакциноассоциированной висцеротропной патологии, включая 6 смертных случаев, в Австралии (1 случай), Бразилии (2 случая) и США (4 случая). Позднее в разных странах было зарегистрировано 11 подозрительных или вероятных случаев (включая 2 смертельных исхода). В течение 1996-2001 гг. около 150 миллионов доз вакцины было использовано по всему миру, из которых 54 миллиона доз в Бразилии, где было выявлено 2 случая вакциноассоциированной висцеротропной патологии. Тщательное расследование первых семи зарегистрированных случаев предполагает скорее атипичный ответ хозяина, чем геномную нестабильность аттенуированного вакцинного вируса, вызывающего серьезные реакции. Риск вакциноассоциированной висцеротропной патологии, похоже, связан с первой вакцинацией против ЖЛ. Частота таких реакций остается неопределенной, хотя расчеты, исходя из опыта Бразилии (включая плановую иммунизацию детей), указывают на риск порядка 1 на 10 миллионов прививок. Сравнительный риск, по оценкам в США (в основном, защита взрослых путешественников), составляет 1 на 200 000 – 300 000 прививок и 1 на 40 000 – 50 000 прививок при вакцинации лиц в возрасте от 60 лет и старше.

#### *Показания для вакцинации против желтой лихорадки*

Все лица в возрасте 9 месяцев и старше, проживающие в районах риска заболевания инфекцией, должны получать прививку против ЖЛ. Наивысший приоритет в этой отношении должен быть у лиц, имеющих наибольшую вероятность контакта с инфекцией, таких как лесные и сельскохозяйственные работники, а также у тех, кто проживает в деревнях и городах с историей вспышек в прошлом. Мигранты из эндемичных территорий в такие районы также должны быть вакцинированы против ЖЛ. Во время вспышек ЖЛ на самых, возможно, ранних стадиях их развития, в соответствии с местными приоритетами, необходимо организовывать массовые кампании иммунизации. Путешествующие лица должны быть вакцинированы, как минимум, за 10 дней до прибытия в район риска.

#### *Противопоказания к вакцинации против желтой лихорадки*

Вакцина противопоказана детям в возрасте до 6 месяцев и не рекомендуется для иммунизации детей в возрасте 6-8 месяцев, за исключением эпидемий, когда риск передачи вируса ЖЛ может быть очень высоким. Также противопоказана вакцинация лиц с сильной аллергией на яйца и сильно выраженным ослаблением иммунитета. Теоретически вакцина 17D не рекомендуется для применения во время беременности. Однако беременные женщины могут быть вакцинированы при высоком риске передачи вируса ЖЛ во время эпидемий.

### **Общая позиция ВОЗ по новым вакцинам**

Вакцины, предназначенные для широкомасштабного применения, должны:

- соответствовать требованиям качества, как это определено в существующем политическом заявлении по качеству вакцин;
- быть безопасными и оказывать значительное влияние на саму болезнь во всех целевых группах населения;
- если предназначены для младенцев или детей младшего возраста, быть легко адаптируемыми к календарю прививок и времени проведения программ иммунизации детей;
- не оказывать существенного влияния на иммунный ответ на другие вакцины, вводимые одновременно;
- разрабатываться в соответствии с общими техническими ограничениями, например, в отношении хранения в условиях холодовой цепи и возможностей хранения;
- иметь соответствующие цены для разных рынков.

### **Позиция ВОЗ по вакцине против желтой лихорадки**

В 1988 году объединенная Техническая группа ВОЗ по иммунизации в Африке и Детский фонд ООН рекомендовали странам риска в отношении ЖЛ внедрить вакцину 17D в свои национальную программу иммунизации. К сожалению, в большинстве стран риска в Африке охват плановыми прививками против ЖЛ остается низким. В странах риска в Южной Америке вакцинация против ЖЛ применялась в течение десятилетий, хотя уровни охвата прививками и стратегии иммунизации существенно варьируют. Уровни охвата более 70% были достигнуты в энзоотических районах Бразилии и Боливии, в то время как в других эндемичных районах охват достигал уровня только около 30%.

Недавний рост заболеваемости ЖЛ как в Африке, так и в некоторых районах Южной Америки, где болезнь была под контролем в течение веков, вызывает тревогу, особенно учитывая то, что методы предотвращения вспышек ЖЛ хорошо известны, безопасны и их эффективность очевидна. При пропаганде расширения иммунизации против ЖЛ в районах риска необходимо подчеркивать высокую безопасность и эффективность, долгосрочность защиты и экономическую эффективность затрат при применении вакцины 17D. Однако недавние отчеты о тяжелых, но очень редких случаях побочных поствакцинальных проявлений, подчеркивают важность тщательного постлицензионного эпиднадзора, даже для уже хорошо себя зарекомендовавших вакцин. Усиленный эпиднадзор за такими проявлениями и тщательный молекулярный анализ штаммов 17D, выделенных из потенциально новых случаев, так же как и из имеющихся партий вакцины, должны внести свой вклад в понимание механизмов патогенеза.

В странах риска вакцина против ЖЛ рекомендована для вакцинации всех детей в возрасте, по крайней мере, 9-12 месяцев. Дополнительно в районах риска рекомендуется проведение вакцинации детей более старшего возраста и взрослых. Вакцинация против ЖЛ также рекомендована для путешествующих в возрасте

старше 9 месяцев, которые планируют посещение районов риска в отношении ЖЛ. Противопоказания к вакцинации против ЖЛ включают в себя возраст до 6 месяцев, острую гиперчувствительность к яичным антигенам и тяжелый иммунодефицит. В то время как избежать иммунизацию для первых двух категорий достаточно легко, такие принципиальные противопоказания для иммунизации, как беременность и тяжелый иммунодефицит, создают значительные практические трудности. Однако несколько опубликованных случаев врожденной инфекции, вызванной вакциной 17D, не были ассоциированы с аномалиями плода. Аналогично, никаких побочных проявлений не наблюдалось при проведении небольшого исследования группы ВИЧ-инфицированных детей с низким показателем CD4+, получивших вакцину. Эти наблюдения важны, имея в виду вероятность неосмотрительной иммунизации многих беременных и ВИЧ-позитивных лиц, включая детей, при проведении широкомасштабных мероприятий по иммунизации в странах риска.

Для лиц, путешествующих за границу, при наличии лабораторий и других ресурсов вакцинация против ЖЛ может быть предложена ВИЧ-инфицированным лицам без симптомов заболевания с показателем CD4+ выше 200 клеток /мм<sup>3</sup>, которым требуется вакцинация для неизбежной поездки. Прежде чем вакцинация против ЖЛ может быть предложена лицам, принимающим большие дозы кортикостероидов или противоонкологические лекарства, необходимо провести их индивидуальную оценку. Специалистами, по возможности, должны быть проведены анализы для того, чтобы убедиться, что были достигнуты защитные уровни нейтрализующих антител, так как неэффективность первичной иммунизации у лиц с иммунодефицитом является распространенным явлением.

В соответствии с *Международными медико-санитарными правилами* и *Международным сертификатом вакцинации ВОЗ* вакцинация необходима каждые 10 лет. Однако в большинстве случаев продолжительность иммунитета после первой прививки, похоже, составляет 30-35 лет, а, возможно, в течение всей жизни. По этой причине было предложено ограничить вакцинацию против ЖЛ одной прививкой. Для прояснения этого вопроса ВОЗ организовала консультацию с группой экспертов по ЖЛ в марте 2003 года. Эта группа проанализировала соответствующую литературу и имеющиеся данные и пришла к заключению, что на настоящий момент данных о продолжительности иммунитета более 10 лет недостаточно для того, чтобы изменить существующую политику по иммунизации путешествующих лиц против ЖЛ. Однако в странах риска ресурсы по вакцинации должны быть направлены на обеспечение хорошего охвата первичными прививками, а не на ревакцинацию. Для международных поездок в международном сертификате вакцинации может быть зафиксирована прививка против ЖЛ, сделанная в учреждениях, уполномоченных это делать, и вакцинами, преквалифицированными ВОЗ. Каждый год 9 миллионов путешественников из районов без риска инфицирования ЖЛ посещают страны риска в Африке и Южной Америке, и, по крайней мере, 3 миллиона из них могут оказаться в районах с существующей передачей ЖЛ. По оценкам, сделанным в США, только 10-30% таких путешественников были вакцинированы против ЖЛ. С другой стороны, число завозных случаев в эндемичные районы невероятно низкое, что, по-

видимому, указывает на то, что процент вакцинированных лиц значительно выше среди посещающих наиболее пораженные районы. Учитывая крайне редкие, но потенциально тяжелые побочные проявления, прививки против ЖЛ путешествующим лицам должны делаться строго по показаниям, особенно пожилым людям. Предоставление права проводить вакцинацию против ЖЛ уполномоченным учреждениям, вероятно, стимулирует соответствующее применение вакцины против ЖЛ.

Серьезная нехватка вакцины на международном уровне была продемонстрирована в связи со вспышкой ЖЛ в Гвинее в 2000 году. Заинтересованные международные организации согласились создать чрезвычайный резерв вакцины против ЖЛ, который будет сохраняться для проведения соответствующих мер в ответ на вспышки заболевания в Африке и Южной Америке. Чрезвычайный резерв размером в 6 миллионов доз уже сейчас имеется в наличии для этой цели. Необходимо найти механизмы стимулирования производителей вакцины против ЖЛ для поддержания или увеличения их производственных возможностей для обеспечения быстрой доставки необходимого количества вакцины в случае больших вспышек ЖЛ.

Использование чрезвычайного резерва вакцин необходимо, но оно не решает саму проблему. Во избежание сокрушительных вспышек ЖЛ в будущем вакцина против ЖЛ должна быть полностью внедрена в хорошо функционирующие программы иммунизации детей. В дополнение к этому, вакцинация детей должна сочетаться с упреждающими кампаниями по вакцинации против ЖЛ в районах риска, а в городских районах необходимо усилить борьбу с комарами *Ae. aegypti*. В районах с преимущественной передачей вируса по сельскому типу строго рекомендуется проведение вакцинации против ЖЛ лиц, принадлежащих к группам риска.

В большинстве стран ЖЛ наблюдается в отдаленных регионах, где человеческие и технические ресурсы ограничены. По этой причине годовые отчеты по заболеваемости ЖЛ существенно занижают реальное бремя болезни. ВОЗ признает срочную потребность в улучшенном эпиднадзоре за ЖЛ в странах риска. В плане клинических проявлений, однако, отдельные случаи ЖЛ не могут быть легко отдифференцированы от других геморрагических лихорадок или таких болезней, как малярия, грипп, брюшной тиф, которые наблюдаются в странах, эндемичных по ЖЛ. Поэтому существует срочная необходимость в быстром лабораторном подтверждении диагноза в клинически подозрительных случаях. ВОЗ рекомендует более активное использование метода фильтровальной бумаги для взятия проб крови, поскольку это улучшает безопасность процедуры и упрощает как получение, так и транспортировку проб. Высушенная кровь на фильтровальной бумажке позволяет проводить PCR, а также анализ по определению специфических для желтой лихорадки IgM.