

## **Вакцины против ветрянной оспы**

### **Документ по позиции ВОЗ**

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) через свою Глобальную программу по вакцинам и иммунизации (ГПВИ) предлагает информацию и рекомендации по вакцинам, используемым в Расширенной программе иммунизации. В соответствии со своим глобальным мандатом организация выпускает серию регулярно обновляемых документов по позиции ВОЗ относительно других вакцин и их комбинаций против болезней, имеющих международное значение для общественного здравоохранения. Эти документы, в первую очередь, 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 внутри, так и за пределами ВОЗ, и предназначены для использования, в основном, работниками общественного здравоохранения в странах, а также руководителями программ иммунизации. Однако документы по позиции ВОЗ также могут заинтересовать международные финансирующие агентства, производителей вакцин, медицинскую общественность и научные издания.

#### **Краткое изложение и выводы**

Ветряная оспа (ветрянка) является острым, высококонтагиозным вирусным заболеванием, распространенным во всем мире. В то время, как в детстве ветряная оспа является относительно легким заболеванием, у взрослых она принимает более серьезные формы. Она может быть смертельной, особенно у новорожденных и у лиц с ослабленным иммунитетом. Вирус ветрянной оспы - зостер (VZV) является возбудителем инфекции, он демонстрирует небольшие генетические вариации и не встречается у животных. После инфицирования вирус остается латентным в нервных узлах и после последующей активизации VZV может вызвать опоясывающий лишай – заболевание, в основном поражающее пожилых людей и лиц с ослабленным иммунитетом. Хотя отдельные случаи могут быть предотвращены, или их течение облегчено специфическим иммуноглобулином или лечением противовирусными препаратами, борьба с ветряной оспой может быть успешной только благодаря проведению широкомасштабной иммунизации. Вакцины против ветрянной оспы, полученные с использованием штамма Ока вируса VZV, имеются на рынке с 1974 года. Положительные результаты относительно безопасности, эффективности и анализ эффективности затрат подтвердили обоснованность их внедрения в программы детской иммунизации ряда индустриально развитых стран. После наблюдения за исследуемыми группами населения в течение 20 лет в Японии и в течение 10 лет в США более 90% иммунокомпетентных лиц, вакцинированных в детстве, все еще имели защиту от ветрянной оспы.

Информация в отношении некоторых аспектов иммунизации против ветряной оспы все еще неполная. Продолжительность защиты от ветряной оспы и опоясывающего лишая без естественного инфицирования вирусом, эпидемиологическое влияние детской иммунизации при различных уровнях охвата прививками, а также эффект иммунизации в отношении предотвращения опоясывающего лишая среди взрослых и пожилых лиц, имеющих в анамнезе ветряную оспу, должны быть изучены более тщательно. Более того, из развивающихся стран поступает мало информации относительно бремени ветряной оспы и опоясывающего лишая, а также относительно заболеваемости и роли вторичного инфицирования. Однако, скорее всего, в большинстве развивающихся регионов ветряная оспа не окажется среди приоритетных управляемых инфекций.

Лица, принимающие решения о применении вакцины против ветряной оспы в рамках плановых программ иммунизации, должны принимать во внимание эпидемиологию, значимость инфекции для общественного здравоохранения и социально-экономическое значение ветряной оспы в сравнении с другими проблемами здравоохранения при наличии ограниченных ресурсов. Следующие рекомендации отражают имеющиеся данные и будут, по всей вероятности, модифицироваться по мере появления новой информации.

- В большинстве развитых стран имеются другие управляемые инфекции, вызывающие значительно более высокую заболеваемость и смертность, вследствие чего вакцина против ветряной оспы не является высоко приоритетной для планового внедрения в национальные программы иммунизации.
- Плановая иммунизация детей против ветряной оспы может рассматриваться в странах, где эта инфекция является относительно значительной проблемой для общественного здравоохранения и социально-экономического развития, где возможно приобретение вакцины и где может быть достигнут и поддерживаться высокий уровень охвата прививками (85%-90%). (Иммунизация детей при более низком уровне охвата теоретически может изменить эпидемиологию инфекции и увеличить число серьезных случаев заболевания среди детей более старшего возраста и среди взрослых.)
- В дополнение к этому, вакцина может предлагаться в любой стране подросткам и взрослым без ветряной оспы в анамнезе в индивидуальном порядке, в особенности тем, кто подвергается высокому риску заражения или распространения инфекции. Такое применение вакцины среди подростков и взрослых не создает риска эпидемиологических изменений, поскольку контакт детей с VZV остается незатронутым.

## **Общие сведения**

### **Аспекты общественного здравоохранения**

Ветряная оспа является крайне контагиозным вирусным заболеванием с распространением по всему миру. В умеренном климате Северного полушария ветряная оспа наблюдается, в основном, поздней зимой - ранней весной. Пораженность вторичными случаями приближается к 90% среди восприимчивых

контактных лиц в семье. Возбудитель, вирус ветряной оспы - зостер (VZV), передается воздушно-капельным путем или при прямом контакте, а больные обычно контагиозны за несколько дней до начала сыпи и до момента, когда сыпь покрывается корочкой. Как только среди восприимчивых лиц возникает один случай, предотвратить вспышку заболевания очень сложно. Поскольку субклиническая форма инфекции наблюдается достаточно редко, с заболеванием сталкивался почти каждый человек. Иногда могут быть не диагностированы или неправильно диагностированы легкие формы инфекции. Таким образом, в регионах с умеренным климатом большинство взрослых с отрицательным анамнезом в отношении ветряной оспы при тестировании оказываются серопозитивными.

В странах с умеренным климатом большинство случаев наблюдается в возрасте до 10 лет. Эпидемиология менее понятна в тропических регионах, где относительно большая доля взрослого населения в некоторых странах серонегативна. Ветряная оспа характеризуется зудящей везикулярной сыпью, обычно начинающейся на скальпе и лице и первоначально сопровождающейся температурой и общим недомоганием. По мере постепенного распространения сыпи на тело и конечности первые везикулы подсыхают. Обычно все корочки исчезают через 7-10 дней.

Хотя ветряная оспа является относительно доброкачественно протекающим детским заболеванием и редко рассматривается в качестве значительной проблемы общественного здравоохранения, течение заболевания может иногда осложняться в виде пневмонии или энцефалита, вызванных вирусом VZV, что может привести к стойким последствиям или смертельному исходу. Обезображивающие рубцы могут образоваться в результате вторичного инфицирования везикул; кроме того, в результате такого инфицирования может возникнуть некротический фасцит или септицемия. В США и Канаде инвазивные стрептококковые инфекции группы А, осложняющие ветряную оспу, наблюдаются с пугающей частотой. Среди других серьезных проявлений встречается пневмонит (чаще у взрослых), редко синдром врожденной ветряной оспы (вызванный ветряной оспой, перенесенной в течение первых 20 недель беременности) и перинатальная ветряная оспа новорожденных, матери которых заболевают ветрянкой в период за 5 дней до и 48 часов после родов. У больных с иммунодефицитами, включая ВИЧ-инфекцию, ветряная оспа протекает в тяжелой форме, и могут повторяться случаи опоясывающего лишая. Ветряная оспа в тяжелой форме и смертные случаи также могут иметь место у детей, принимающих стероидные гормоны для лечения астмы. В целом, осложнения и смертельные исходы при ветряной оспе чаще наблюдаются среди взрослых, чем у детей. Показатель летальности (число смертей на 100,000 случаев) среди здоровых взрослых в 30-40 раз выше, чем среди детей в возрасте 5-9 лет. Таким образом, при осуществлении программы иммунизации важно обеспечить высокий уровень охвата прививками для того, чтобы программы по профилактике не стали причиной эпидемиологических изменений ветряной оспы, приводящих к более высоким уровням заболеваемости среди взрослых.

Приблизительно в 10-20% случаев ветряной оспы в дальнейшем наблюдается опоясывающий герпес, или опоясывающий лишай, болезненная везикулярная сыпь на коже. Большинство случаев герпеса наблюдается в возрасте после 50 лет или у лиц с ослабленным иммунитетом. Он является относительно распространенным осложнением у ВИЧ-позитивных лиц. Герпес может иногда приводить к таким перманентным неврологическим поражениям, как паралич черепно-мозгового нерва и перекрестная гемиплегия, или ухудшение зрения после герпесной офтальмии. Почти 15% всех больных опоясывающим лишаем испытывают боль или парестезии в области пораженной кожи в течение, по крайней мере, нескольких недель, а иногда постоянно (постгерпетическая невралгия). Диссеминированный, а в некоторых случаях опоясывающий лишай с летальным исходом может наблюдаться у онкологических больных, при СПИДе и других состояниях, связанных с иммунодефицитом. Передача вируса VZV от больных опоясывающим лишаем может вызвать ветряную оспу у контактных лиц, не имеющих иммунитет.

### **Возбудитель инфекции**

VZV является двунитевым ДНК вирусом, принадлежащим к семейству герпес-вирусов. Известен только один серотип, и человек является единственным его резервуаром. VZV попадает в организм человека через слизистую оболочку носоглотки и почти без исключения вызывает клинические проявления болезни у восприимчивых лиц. Инкубационный период обычно составляет 14-16 (10-21) дней. После ветряной оспы вирус остается в сенсорных нервных узлах, где он может позднее активизироваться и вызвать опоясывающий герпес. Сывороточные антитела против вирусных мембранных белков и гликопротеины используются в диагностических тестах, но они менее надежны, поскольку зависят от иммунитета, в особенности в случае опоясывающего герпеса. Как и при других человеческих герпесвирусах, нуклеозид - аналог ацикловира сдерживает репликацию VZV, хотя менее эффективно, чем в случае с *Herpes simplex*.

### **Иммунный ответ**

Естественное заражение вызывает пожизненный иммунитет к ветряной оспе почти у всех иммунокомпетентных лиц. Новорожденные у иммунных матерей защищены пассивно приобретенными антителами в течение первых месяцев их жизни. Временная защита лиц, не имеющих иммунитет, может быть получена путем введения специфического иммуноглобулина ветряной оспы – зостер в течение трех дней с момента контакта с инфекцией. Иммунитет, приобретенный в процессе течения заболевания, не предотвращает ни возникновения латентной инфекции VZV, ни возможности последующей активизации в виде опоясывающего лишая. Хотя тесты по выявлению антител успешно используются в качестве индикатора прошедшей инфекции или ответа на вакцинацию, невозможность выявить антитела против VZV не обязательно означает восприимчивость, поскольку соответствующий клеточный иммунитет может по-прежнему иметь место. С другой стороны, около 20% лиц в возрасте 55-65 лет не демонстрируют определяемый клеточный иммунитет к VZV, несмотря на наличие персистирующих антител и перенесенной ветряной оспы в анамнезе.

Опоясывающий лишай четко связан с падением уровня VZV-специфичных Т-клеток, а эпизод опоясывающего лишая активизирует специфичный Т-клеточный ответ.

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

Помимо вакцинации, нет никаких контрмер по борьбе с диссеминацией ветряной оспы или частотой опоясывающего лишая в восприимчивой к инфекции общине. Иммуноглобулин ветряной оспы - зостера и лекарства против герпеса стоят очень дорого и, в основном, применяются для профилактики уже после контакта с инфекцией или для лечения ветряной оспы у людей с высоким риском развития тяжелой формы заболевания. По причине крайней контагиозности ветряной оспы заболевают в мире почти все дети или молодые взрослые. Каждый год с 1990 по 1994 г., до того, как появилась вакцина против ветряной оспы, в США регистрировалось около 4 миллионов случаев заболевания. Из этого числа приблизительно 10,000 случаев нуждались в госпитализации и 100 больных умирало. Хотя ветряная оспа, в основном, не рассматривается как значительная проблема общественного здравоохранения, социально-экономические последствия болезни в индустриально развитых странах, где она поражает почти каждого ребенка и является причиной неявки на работу, не должны недооцениваться.

Недавно появившиеся на рынке вакцины против ветряной оспы продемонстрировали свою безопасность и эффективность. С позиции перспектив развития общества, недавний анализ эффективности затрат, проведенный в США, показал, что эффект от иммунизации против ветряной оспы оправдывает затраченные средства один к пяти. Даже при учете только прямых затрат выгода почти сравнялась с затратами. Аналогичные исследования в развивающихся странах не проводятся. Однако, социально-экономический аспект ветряной оспы, наиболее вероятно, должен иметь меньшее значение в странах с другой социальной системой. С другой стороны, значение ветряной оспы и опоясывающего лишая для организации здравоохранения может возрасти в регионах с высоким уровнем эндемии ВИЧ-инфекции.

До сих пор нет задокументированных свидетельств того, что вакцина против ветряной оспы, введенная детям или взрослым, даст защиту от опоясывающего лишая. Однако, ряд показателей, включая результаты иммунизации определенных иммунодефицитных групп населения, выглядят обнадеживающе. Влияние этой вакцины в рамках общественного здравоохранения, так же как и социально-экономический эффект от ее применения значительно возрастут, если будет доказано, что вакцина защищает все население от опоясывающего лишая. В развитых странах на медицинское обслуживание осложненных случаев опоясывающего лишая у лиц с ослабленным иммунитетом или пожилых людей затрачиваются большие средства, а растущая заболеваемость опоясывающим лишаем в районах, пораженных ВИЧ-инфекцией, хорошо известна.

## **Вакцины против ветряной оспы**

Имеющиеся на данный момент на рынке вакцины против ветряной оспы получены с использованием так называемого штамма VZV Ока, который был модифицирован посредством последовательного воспроизводства в различных клеточных культурах. Разные составы таких живых, аттенуированных вакцин прошли тщательные испытания и были одобрены для применения в Японии, Республике Корея, США, а также ряде стран Европы. Некоторые вакцины одобрены для применения в возрасте от 9 месяцев и старше.

После введения одной дозы вышеупомянутых вакцин сероконверсия наблюдается у приблизительно 95% здоровых детей. С точки зрения логистики и эпидемиологической ситуации, оптимальным возрастом для вакцинации против ветряной оспы является 12-24 месяца. В Японии и нескольких других странах одна доза вакцины считается достаточной, вне зависимости от возраста. В США 2 дозы вакцины, вводимые с 4-8-недельным интервалом, рекомендованы для подростков и взрослых, среди которых у 78% сероконверсия наблюдалась после первой дозы и у 99% после второй дозы вакцины. Дети в возрасте до 13 лет получают только одну дозу.

Небольшие исследования, проведенные с другими, отличными от лицензированных на текущий момент в США вакцинами, показывают, что, когда вакцина вводится в течение 3 дней с момента контакта с VZV, можно ожидать, по крайней мере, 90% защитную эффективность. Ветряная оспа у лиц, получивших вакцину, протекает значительно слабее, чем у лиц, не привитых. Необходимы дальнейшие исследования для определения эффективности лицензированного на данный момент препарата в случае его применения после контакта с вирусом, особенно при вспышках инфекции.

При введении в разные места и разными шприцами одновременное введение вакцины против ветряной оспы и других вакцин настолько же безопасно и эффективно, как и при иммунизации теми же вакцинами с интервалом в несколько недель между ними. Однако для того, чтобы вызвать такой же иммунный ответ, как и в случае применения моновалентной вакцины против ветряной оспы, доза компонента против ветряной оспы должна быть увеличена в случае его включения в тетравалентную вакцину в комбинации с вакциной против кори-паротита-краснухи. Мультивалентная вакцина еще не лицензирована.

По опыту Японии, иммунитет к ветряной оспе после вакцинации сохраняется в течение 10-20 лет. В США детская вакцинация против ветряной оспы обеспечивает 70-90% защиту от инфекции и >95% защиты от тяжелой формы заболевания в течение 7-10 лет после иммунизации. После расследования вспышки ветряной оспы в дневном стационаре постлицензионная эффективность составила 100% в отношении профилактики тяжелых случаев и 86% относительно профилактики заболевания как такового. Уровень пораженности среди невакцинированных восприимчивых детей составил 88%. Вероятно, но еще не доказано, что достигается определенная защита и против опоясывающего лишая.

Однако в Японии, так же как и в США, уровень охвата прививками среди населения весьма ограниченный, а продолжающаяся циркуляция дикого вируса VZV, скорее всего, вызовет пост-иммунизационную естественную ревакцинацию. Таким образом, долгосрочную защиту, вызванную только вакциной, на данный момент достаточно сложно оценить.

Для лиц с ослабленным иммунитетом, включая больных с выраженной формой ВИЧ-инфекции, иммунизация против ветряной оспы в настоящее время противопоказана из-за опасений распространения заболевания, вызванного вакциной. Однако безопасность вакцины у детей с бессимптомной ВИЧ-инфекцией с числом CD4 >1000 была оценена, а убитая вакцина против ветряной оспы изучается у лиц с трансплантированным костным мозгом, положительным на VZV, у которых многократное введение доз вакцины вызвало снижение тяжести течения опоясывающего лишая. Более того, при тщательно наблюдаемых испытаниях больные с лейкемией в ремиссии или онкологические больные до проведения химиотерапии, а также больные с уремией, ожидающие трансплантацию почки, получили вакцину. В большинстве случаев 1-2 дозы вакцины привели к возникновению высокого уровня защиты с умеренными побочными проявлениями. У этих пациентов наблюдалось также значительное снижение уровня заболеваемости опоясывающим лишаем.

#### **Побочные поствакцинальные проявления**

У здоровых детей побочные поствакцинальные проявления ограничиваются припухлостью и покраснением в месте инъекций в течение первых часов после иммунизации (27%), и в некоторых случаях (<5%) вакцинированные переносят слабое заболевание, подобное ветряной оспе, с сыпью в течение четырех недель. В контролируемом исследовании с использованием плацебо, включающем 900 здоровых детей и подростков, болевые ощущения и покраснение в месте инъекции были единственными побочными поствакцинальными проявлениями. Вакцину также хорошо переносили лица, вакцинированные до этого по ошибке. Редкие случаи легко протекающего опоясывающего лишая после иммунизации указывают на то, что используемые в настоящее время вакцинные штаммы могут вызвать латентную инфекцию с последующим риском активизации. После лицензирования и распространения более 10 миллионов доз вакцины в США, Система регистрации поствакцинальных побочных проявлений (VAERS) получила известия об энцефалите, атаксии, пневмонии, тромбоцитопении, артропатии и полиморфной эритеме, проявившихся после иммунизации. Эти проявления могут не иметь причинной связи с иммунизацией, и они наблюдаются со значительно более низкой частотой, чем после болезни, полученной естественным путем.

#### **Противопоказания к вакцинации против ветряной оспы**

Сюда входят анафилактические реакции в анамнезе к любому из компонентов вакцины (включая неомицин), беременность (из-за теоретического риска плоду следует избегать беременность в течение 4 недель после вакцинации), продолжающаяся тяжелая форма заболевания и прогрессирующие иммунные расстройства любого типа. Осуществляемое лечение стероидами (для взрослых

>20 mg в день, для детей >1 mg в день) считается противопоказанием для вакцинации против ветряной оспы, за исключением больных с острым лимфолейкозом в стабильной ремиссии. Наличие врожденных иммунных нарушений у близких членов семьи является относительным противопоказанием. Хорошо, что специфический иммуноглобулин ветряной оспы-зостер (VZIG) и противовирусные препараты имеются в распоряжении на случай, если человек с ослабленным иммунитетом получил вакцину по ошибке. Переливание крови, плазмы или введение иммуноглобулина менее чем за пять месяцев до или три недели после иммунизации, скорее всего, снизит эффективность вакцины. Из-за теоретического риска развития синдрома Рэя применение салицилатов не рекомендуется в течение 6 недель после вакцинации против ветряной оспы.

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

Вакцины для широкомасштабного применения должны:

- соответствовать требованиям качества, как это определено в соответствующем политическом заявлении Глобальной программы по качеству вакцин<sup>1</sup>;
- быть безопасными и оказывать значительное воздействие 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 холодной цепи и возможностей хранения;
- иметь соответствующие цены для разных рынков.

### **Позиция ВОЗ по вакцинам против ветряной оспы**

Имеющиеся вакцины против ветряной оспы удовлетворяют вышеупомянутым требованиям ВОЗ для применения в индустриально развитых странах. Однако, в глобальной перспективе существуют ограничения в плане цены и хранения. Например, одна из имеющихся вакцин требует хранения при температуре -15°C и использования в течение 30 минут после разведения.

Вероятность того, что каждый ребенок заразится ветряной оспой, в сочетании с социально-экономической ситуацией, предполагающей высокие косвенные затраты на каждый случай, делает ветряную оспу относительно важной болезнью в индустриально развитых странах с умеренным климатом. По оценкам, затраты на плановую иммунизацию детей против этой инфекции в таких странах экономически оправданы. Ограниченные серологические исследования

---

<sup>1</sup> Неопубликованный документ WHO/VSQ/GEN 96.02 можно получить в центре документации VAB. Всемирная организация здравоохранения, 1211 Женева 27, Швейцария.



указывают на то, что восприимчивость к ветряной оспе более распространена среди взрослых в тропическом климате, чем в умеренном. Таким образом, с точки зрения общественного здравоохранения, ветряная оспа может оказаться более важной инфекцией в тропических регионах, чем это ранее предполагалось, особенно в районах с высокой эндемией ВИЧ-инфекции. Определение значения ветряной оспы в глобальном контексте требует дальнейшего изучения. С другой стороны, в большинстве развивающихся стран другие новые вакцины, такие как вакцина против гепатита В, ротавирусная, конъюгированная против гемофильной b инфекции и пневмококковая вакцины, имеют потенциал оказаться намного более важными для общественного здравоохранения и должны иметь более приоритетное значение, чем вакцина против ветряной оспы. Поэтому в настоящее время ВОЗ не рекомендует включение вакцинации против ветряной оспы в плановые программы иммунизации развивающихся стран.

Вакцина против ветряной оспы может применяться или для индивидуальной защиты восприимчивых подростков и взрослых, или на уровне всего населения, для защиты всех детей, как часть общенациональной программы иммунизации. Иммунизация подростков и взрослых создаст защиту для лиц группы риска, но не окажет значительного влияния на эпидемиологию инфекции на уровне всего населения. С другой стороны, широкое плановое применение вакцины для иммунизации детей окажет значительное влияние на эпидемиологию болезни. Если постоянно высокий уровень охвата прививками может быть достигнут, инфекция может буквально исчезнуть. Если может быть достигнут лишь частичный охват прививками, эпидемиология может подвергнуться сдвигу, что приведет к росту числа случаев среди детей старшего возраста и взрослых. Таким образом, программы плановой иммунизации детей должны делать акцент на достижение высокого устойчивого охвата прививками.

Хотя наблюдения за отдельными группами лиц с ослабленным иммунитетом указывают на то, что иммунизация детей против ветряной оспы также снижает риск возникновения опоясывающего лишая, период наблюдения с момента внедрения вакцины слишком короток для того, чтобы позволить сделать твердые выводы относительно эффективности вакцинации относительно профилактики опоясывающего лишая среди общего населения. Более того, требуется проведение тщательных исследований по иммунизации взрослых и пожилых лиц, прежде чем сделать рекомендации по применению вакцины против ветряной оспы для профилактики опоясывающего лишая в этих возрастных группах.

Рекомендации относительно возможного применения этой вакцины для лиц с определенным состоянием иммунодефицита находятся вне планов написания этой статьи. Рекомендации предоставлены несколькими панелями экспертов, такими, например, как Консультативный комитет по методикам иммунизации (ACIP) в США.