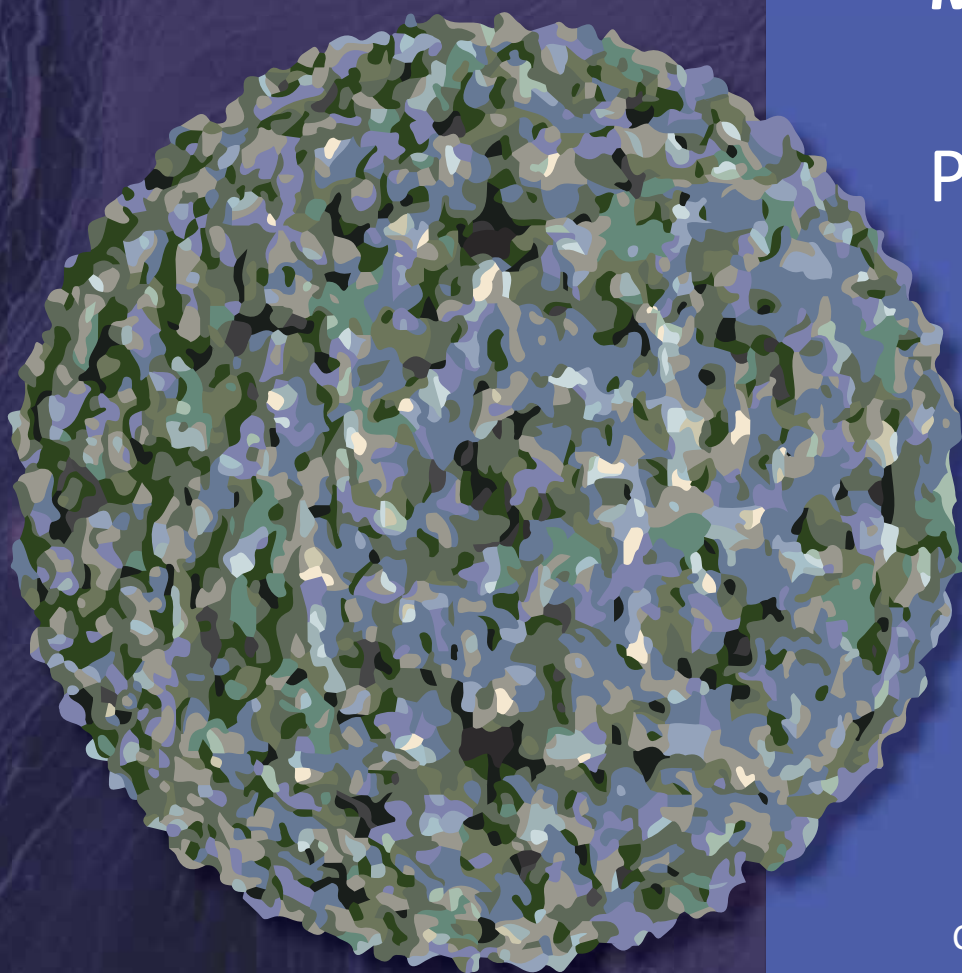




Продовольственная и
сельскохозяйственная организация
Объединенных Наций

Oie
WORLD ORGANISATION
FOR ANIMAL HEALTH

Вакцинация против ящура и поствакцинальный мониторинг Руководство

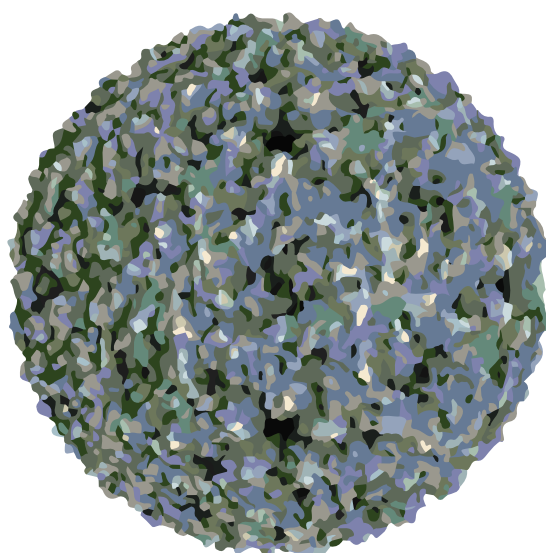


Редакторы:
Самиа Метвалли
Сюзанна Мюнстерманн

Авторы:
Джанкарло Феррари
Дэвид Пейтон
Серджо Дуффи
Крис Бартелс
Тео Найт-Джонс

Вакцинация против ящура и послевакцинационный мониторинг

Руководство



Редакторы:

Самиа Метвалли, Сюзанна Мюнстерманн

Авторы:

Джанкарло Феррари, Дэвид Пейтон, Серджо Дуффи, Крис Бартелс, Тео Найт-Джонс

Издано
Продовольственной и сельскохозяйственной организацией Объединенных Наций
и
и Всемирной организацией по охране здоровья животных
2020

Данная публикация была изначально издана Продовольственной и сельскохозяйственной организации Объединенных Наций (ФАО) и Всемирной организации по охране здоровья животных (МЭБ) на английском языке под названием *Foot and mouth disease vaccination and post-vaccination monitoring*. В случае разночтений преимущество имеет версия на английском языке.

ФАО и МЭБ. 2019. Вакцинация против ящура и поствакцинальный мониторинг. Рим.

Используемые обозначения и представление материала в настоящем информационном продукте не означают выражения какого-либо мнения со стороны Продовольственной и сельскохозяйственной организации Объединенных Наций (ФАО) или Всемирной организации по охране здоровья животных (МЭБ) относительно правового статуса или уровня развития той или иной страны, территории, города или района, или их властей, или относительно делимитации их границ или рубежей. Упоминание конкретных компаний или продуктов определенных производителей, независимо от того, запатентованы они или нет, не означает, что ФАО или МЭБ одобряет или рекомендует их, отдавая им предпочтение перед другими компаниями или продуктами аналогичного характера, которые в тексте не упоминаются.

Мнения, выраженные в настоящем информационном продукте, являются мнениями автора (авторов) и не обязательно отражают точку зрения или политику ФАО или МЭБ.

ISBN 978-92-5-131765-5 [ФАО]

ISBN 978-92-95115-27-9 [МЭБ]

© ФАО и МЭБ, 2019 г.



Некоторые права защищены. Настоящая работа предоставляется в соответствии с лицензией Creative Commons "С указанием авторства – Некоммерческая- С сохранением условий 3.0 НПО" (CC BY-NC-SA 3.0 IGO; <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo/deed.ru>).

Согласно условиям данной лицензии, настоящую работу можно копировать, распространять и адаптировать в некоммерческих целях при условии надлежащего указания авторства. При любом использовании данной работы не должно быть никаких указаний на то, что ФАО или МЭБ поддерживает какую-либо организацию, продукты или услуги. Использование логотипа ФАО или МЭБ не разрешено. В случае адаптации работы она должна быть лицензирована на условиях аналогичной или равнозначной лицензии Creative Commons. В случае перевода данной работы, вместе с обязательной ссылкой на источник, в него должна быть включена следующая оговорка: «Данный перевод не был выполнен Продовольственной и сельскохозяйственной организацией Объединенных Наций (ФАО) или Всемирной организацией по охране здоровья животных (МЭБ). ФАО/МЭБ не несут ответственности за содержание или точность данного перевода. Достоверной редакцией является издание на английском языке».

Возникающие в связи с настоящей лицензией споры, которые не могут урегулированы по обоюдному согласию, должны разрешаться через посредничество и арбитражное разбирательство в соответствии с положениями Статьи 8 лицензии, если в ней не оговорено иное. Посредничество осуществляется в соответствии с «Правилами о посредничестве» Всемирной организации интеллектуальной собственности <http://www.wipo.int/amc/ru/mediation/rules/index.html>, а любое арбитражное разбирательство должно производиться в соответствии с «Арбитражным регламентом» Комиссии Организации Объединенных Наций по праву международной торговли (ЮНСИТРАЛ).

Материалы третьих лиц. Пользователи, желающие повторно использовать материал из данной работы, авторство которого принадлежит третьей стороне, например, таблицы, рисунки или изображения, отвечают за то, чтобы установить, требуется ли разрешение на такое повторное использование, а также за получение разрешения от правообладателя. Удовлетворение исков, поданных в результате нарушения прав в отношении той или иной составляющей части, авторские права на которую принадлежат третьей стороне, лежит исключительно на пользователе.

Продажа, права и лицензирование. Информационные продукты ФАО размещаются на веб-сайте ФАО (www.fao.org/publications); желающие приобрести информационные продукты ФАО могут обращаться по адресу: publications-sales@fao.org. По вопросам коммерческого использования следует обращаться по адресу: www.fao.org/contact-us/licence-request. За справками по вопросам прав и лицензирования следует обращаться по адресу: copyright@fao.org.

Информационные продукты МЭБ размещены на веб-сайте МЭБ (www.oie.int) и могут быть приобретены по данной ссылке: <http://web.oie.int/boutique/index.php?lang=en>.

ПРЕДИСЛОВИЕ

Прошедшее десятилетие стало периодом важных достижений в области борьбы с ящуром и его ликвидации. Был разработан план поэтапной борьбы с ящуром (ППБЯ), в котором была изложена новаторская поэтапная методика борьбы с ящуром, основанная на принципах управления рисками и экономической эффективности. ППБЯ сыграл важную роль в разработке Глобальной стратегии борьбы с ящуром (2012 год) и стал важнейшим элементом ее осуществления. Продовольственная и сельскохозяйственная организация Объединенных Наций (ФАО) и Всемирная организация по охране здоровья животных (МЭБ) продолжают поощрять и поддерживать усилия своих членов по использованию мер борьбы с ящуром для снижения воздействия этой болезни на продовольственную безопасность и безопасную торговлю и улучшения состояния источников средств к существованию.

Многие страны в большинстве районов Азии, Африки и Ближнего Востока остаются эндемичными по ящуру. Любая вспышка этого заболевания может нанести огромный урон фермерам, оказать неблагоприятное воздействие на скот, снизить доход от производства, объемы доступных продуктов питания и уровень потребления.

Доказано, что при правильном применении, надлежащем качестве и составе вакцина позволяет более эффективно бороться с болезнью или ликвидировать ее. Для выбора вакцинных штаммов необходима актуальная информация о штаммах вируса, распространяющихся в том или ином географическом районе.

Нередко расходы на вакцину и ее введение превышают 90% общей суммы затрат на борьбу с ящуром, поэтому, чтобы убедить стороны, принимающие решения, включая наиболее важную из них – фермеров, регулярно проводить соответствующие мероприятия, крайне важно планировать и оценивать эффективность и самой вакцины, и вакцинации. Настоящее руководство, разработанное под эгидой ФАО и МЭБ, содержит рекомендации по принципам мониторинга вакцины/вакцинации против ящура и передовой практике применения вакцин с акцентом на оценку и обеспечение успеха программ иммунизации. Рекомендации, представленные с точки зрения экспертов, направлены на определение эффективности вакцин против циркулирующих штаммов вируса ящура, воздействию которых подвергаются различные виды парнокопытных и которые могут косвенно подрывать местную и глобальную торговлю.

Настоящее Руководство служит ориентиром при разработке национальных и субнациональных программ вакцинации на различных стадиях осуществления ППБЯ, а также основой для их оценки, и может быть в равной степени полезным для восстановления статуса свободных от ящура территорий после заноса его возбудителя ранее свободными странами либо странами, где вакцинация должна быть прекращена, в соответствии с положениями Ветеринарно-санитарного кодекса наземных животных МЭБ. В Руководстве подчеркивается важность эффективной работы ветеринарных служб для осуществления программ борьбы с ящуром, в частности, проведения вакцинации.

Учитывая, что большинство читателей и пользователей, вероятно, имеют общий опыт борьбы с болезнями и не являются специалистами по ящуру, составители Руководства постарались представить в нем как справочную информацию научного характера, так и методы и практические примеры.

Мы благодарим редакторов и авторов Руководства за его разработку и выражаем признательность рецензентам из разных стран Азии, Африки и Южной Америки, производителям вакцин, а также ряду специалистов по ящуру (в том числе представителям референтных центров МЭБ и ФАО) за их ценный вклад.

Д-р Хуан Люброт
Руководитель Службы
ФАО

Д-р Моник Элуа
Генеральный директор
МЭБ

СОДЕРЖАНИЕ

| | |
|---------------------------------|-----|
| ПРЕДИСЛОВИЕ..... | iii |
| РЕЗЮМЕ | 3 |
| ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ | 4 |
| ВВЕДЕНИЕ | 5 |

ГЛАВА 1. СВОЙСТВА ВАКЦИН 9

| | |
|---|----|
| 1.1. Введение..... | 11 |
| 1.2. Типы вакцин..... | 11 |
| 1.3. Подбор вакцин и критерии выбора вакцинных штаммов..... | 12 |
| 1.4. Качество вакцин | 12 |
| 1.4.1. Требования, которые должны соблюдаться в процессе производства | 12 |
| 1.4.2. Требования к регистрации вакцин..... | 13 |
| 1.5. Соображения, которые необходимо учитывать при закупке вакцин | 14 |
| 1.5.1. Закупка вакцин по тендеру..... | 14 |
| 1.5.2. Поставка вакцины покупателю по тендеру..... | 15 |
| 1.6. Контрольный список для выбора вакцины..... | 15 |

ГЛАВА 2. ПРОГРАММА ВАКЦИНАЦИИ, ДОСТАВКА ВАКЦИНЫ, ГРАФИК ВАКЦИНАЦИИ И ОХВАТ 17

| | |
|---|----|
| 2.1. Введение..... | 19 |
| 2.2. Цели программы вакцинации..... | 20 |
| 2.3. Доставка вакцины | 20 |
| 2.3.1. Требования к регистрации вакцин..... | 20 |
| 2.3.2. Контроль холодовой цепи и управление логистическими процессами | 20 |
| 2.4. График вакцинации | 21 |
| 2.5. Охват вакцинации | 22 |
| 2.6. Контрольный список для проведения вакцинации | 23 |

ГЛАВА 3. ОЦЕНКА ИММУННОГО ОТВЕТА 25

| | |
|---|----|
| 3.1. Введение..... | 27 |
| 3.2. Использование серологических исследований для поствакцинального мониторинга | 29 |
| 3.2.1. Иммунный ответ на структурные белки | 29 |
| 3.2.2. Соотношение между реакцией иммунной системы на структурные белки и защитой | 30 |
| 3.2.3. Иммунный ответ на неструктурные белки | 31 |

| | |
|---|----|
| 3.3. Обследование небольшого количества животных для оценки качества вакцины | 31 |
| 3.3.1. Протокол вакцинации и забор проб крови | 32 |
| 3.3.2. Анализ на антитела | 32 |
| 3.3.3. Интерпретация результатов | 32 |
| 3.4. Оценка иммунного ответа у привитых животных в полевых условиях | 34 |
| 3.5. Поствакцинальный мониторинг для оценки иммунитета на уровне популяции | 35 |
| 3.5.1. Поствакцинальный мониторинг с целью оценки популяционного иммунитета на уровне отдельных животных | 38 |
| 3.5.2. Поствакцинальный мониторинг с целью оценки популяционного иммунитета на уровне стада | 39 |
| 3.6. Контрольный список для поствакцинального мониторинга иммунитета | 40 |

ГЛАВА 4. МОНИТОРИНГ ВОЗДЕЙСТВИЯ ВАКЦИНАЦИИ И ДРУГИЕ МЕРЫ КОНТРОЛЯ **43**

| | |
|--|----|
| 4.1. Введение | 45 |
| 4.2. Эффективность и действенность вакцины | 45 |
| 4.3. Расследование вспышек среди привитых животных | 46 |
| 4.4. Результативность программы борьбы с ящуром | 46 |
| 4.5. Мониторинг | 46 |
| 4.6. Положение в начале осуществления программ | 48 |
| 4.7. Ожидаемые результаты | 50 |

БИБЛИОГРАФИЯ **51**

ПРИЛОЖЕНИЯ **57**

| | | |
|--------------|---|----|
| ПРИЛОЖЕНИЕ 1 | Мониторинг охвата вакцинацией | 59 |
| ПРИЛОЖЕНИЕ 2 | Статистические методы проектирования полевых исследований иммунитета популяции на местах | 67 |
| ПРИЛОЖЕНИЕ 3 | Поддержка ветеринарных служб | 79 |
| ПРИЛОЖЕНИЕ 4 | Действенность вакцины | 81 |

РЕЗЮМЕ

Во многих регионах уже много лет ведется борьба с ящуром и/или принимаются меры по его искоренению; эта деятельность осуществляется при поддержке разработанной Всемирной организацией по охране здоровья животных (МЭБ) системы признания национальных программ борьбы с этой болезнью и установления статуса стран, призванной обеспечить регулирование торговых рисков, связанных с повторным занесением ящура. В 2012 году Продовольственная и сельскохозяйственная организация Объединенных Наций (ФАО) и МЭБ объявили о принятии глобальной стратегии борьбы с ящуром, включающей План поэтапной борьбы с ящуром (ППБЯ), в котором изложены принципы постепенного введения мер, позволяющих сдерживать его распространение. Применяемый МЭБ инструмент определения эффективности работы ветеринарных служб обеспечивает странам возможность мониторинга структур, необходимых для осуществления их программ. Вакцинация – важный компонент программ, направленных на снижение воздействия ящура, прекращение распространения вызывающего его вируса и искоренение болезни.

Выбор и успешное применение вакцины и схемы вакцинации зависят от множества динамично изменяющихся факторов, включая:

- (i) разнообразие вирусов;
- (ii) характеристики и нестабильность вакцин;
- (iii) диапазон восприимчивых видов животных и систем животноводства;
- (iv) цели вакцинации;
- (v) недолговечность поствакцинального иммунитета; и
- (vi) структуру и применение программ вакцинации.

Кроме того, вакцинация должна подкрепляться дополнительными мерами, без которых она не будет результативной. Таким образом, чтобы достигать целей отбора вакцин и вакцинации и повышать устойчивость результатов борьбы с ящуром, необходимо постоянно контролировать и оценивать все элементы этого процесса. Настоящий документ призван помочь в его регулировании. Поскольку разнообразные и меняющиеся обстоятельства борьбы с ящуром требуют различных подходов, Руководство не носит предписывающего характера. В нем рассматриваются подходы к выбору вакцин и стратегии вакцинации и предлагается методика проверки способности предполагаемой к использованию вакцины обеспечить защитную реакцию иммунной системы и достаточный для защиты уровень популяционного иммунитета в результате такой иммунизации.



ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Настоящее Руководство было создано по итогам обсуждений в рабочей группе референтных лабораторий МЭБ/ФАО по ящуру, а также дискуссий, в которых участвовали другие эксперты по этой болезни: Россана Альенде, Пол Барнетт, Эрнандо Дуке, Хэ Цзюнь, Цзянтао Лю, Эдуардо Марадей, Антонио Мендес, Самиа Метвалли, Сюзанна Мюнстерманн, Брамхадев Паттнаик, Клаудия Перес, Людовик Плее и Чжан Цян. На прошедшем впоследствии совещании группы экспертов ФАО-МЭБ, в которую вошли некоторые авторы, а также Крис де Клерк, Тим Доул, Федра Эбле, Мэри Джой Гордонсильо, Корнелис ван Маанен, Аласдер Кинг, Мокганеди Мокопасетсо и Кит Сампшен, были определены объем и формат Руководства.

Выражаем признательность Европейской комиссии по борьбе с ящуром за финансовую поддержку в подготовке русскоязычной версии настоящей публикации.



ВВЕДЕНИЕ

Ящур принадлежит к числу самых известных заразных вирусных заболеваний и может иметь катастрофические экономические, социальные и экологические последствия. Его возбудитель – вирус, относящийся к роду *Aphthovirus* семейства *Picornaviridae*. Существуют семь серотипов вируса ящура (ВЯ), обладающих различными иммунологическими свойствами: О, А, С, SAT 1, SAT 2, SAT 3 и Азия-1. Усилия по борьбе с ящуром и его ликвидации в мире осуществляются крайне неравномерно. Одни страны имеют статус свободных от ящура или близки к его достижению, другие же только начинают бороться с ним. Международное сообщество одобрило План поэтапной борьбы с ящуром (15, 38), который стал катализатором новых национальных и региональных усилий по взятию болезни под контроль (43). Одним из самых важных механизмов этой борьбы является вакцинация, и странам, приступающим к реализации новых инициатив в этой сфере, может быть полезно руководство по оптимизации программ с использованием вакцин. В зависимости от условий и целей на местах используются различные подходы к вакцинации, такие как массовая иммунизация, введение вакцины в целевых популяциях животных, зонах и районах повышенного риска, кольцевая вакцинация вокруг районов вспышек, в буферных или защитных зонах вокруг районов, свободных от болезни. Поскольку эффективность вакцинации зависит от множества различных факторов, может варьироваться в широких пределах и иногда бывает крайне низкой, необходимо постоянно контролировать используемые схемы и программы, выявлять их недостатки и обеспечивать устойчивые результаты борьбы с ящуром.

Цель настоящего Руководства

Многие страны недостаточно тщательно контролируют эффективность вакцинации – возможно, потому, что не осознают важности такого контроля, а нередко также потому, что не имеют точной информации об оптимальных подходах к этой деятельности с учетом их собственных конкретных целей и потребностей. В настоящем Руководстве, которое призвано помочь странам в оценке эффективности применяемых ими схем и программ вакцинации, определяются и поясняются различные этапы этого процесса. Оно в первую очередь посвящено вакцинации крупного рогатого скота, однако аналогичные принципы и подходы можно применять к другим жвачным животным и свиньям. Далее цель настоящего Руководства именуется поствакцинальным мониторингом (ПВМ).

Задача поствакцинального мониторинга

ПВМ позволяет оптимизировать схему и программу вакцинации и решать поставленные задачи в условиях ограниченных ресурсов. Демонстрация воздействия программ вакцинации на бремя болезни помогает обосновать сопряженные с ними расходы, а выявление недостатков этих программ позволяет улучшать их. На неэффективные программы вакцинации могут быть впустую потрачены огромные суммы государственных и частных средств, а фермеры и другие заинтересованные стороны могут разувериться в перспективах борьбы с ящуром. Мониторинг программ вакцинации и контроль популяционного иммунитета являются важными элементами системы эпиднадзора в странах, начинающих применение таких программ для борьбы с ящуром (этапы 2–3 ППБЯ). Их осуществление является обязательным требованием для сторон, запрашивающих у Всемирной организации по охране здоровья животных (МЭБ) признания одобренных национальных программ борьбы с ящуром или присвоения им статуса стран/зон, свободных от ящура после вакцинации (начиная с этапа 3 ППБЯ). Кроме того, ПВМ стимулирует производство и использование вакцин высокого качества и разработку усовершенствованных вакцин.

Описание Руководства

Настоящее Руководство, разработанное группой экспертов, содержит рекомендации конечным пользователям по проведению ПВМ в рамках программ вакцинации. При этом в нем соблюден баланс между теорией и практикой, так как описанные в нем общие принципы должны помочь читателям адаптировать протоколы к условиям на местах, которые не всегда можно описать или предугадать. Помимо этого, в нем описаны меры по адаптации ПВМ к требованиям стран, находящихся на разных стадиях осуществления ППБЯ.

В таблице 1 приводится обзор целей каждой главы и содержащейся в ней информации. В главе 1 Руководства представлена ключевая справочная информация о вакцинах против ящура и технических условиях, которые должны соблюдать и соблюдения которых должны требовать производители вакцин. В главе 2 обозначены возможные цели программ вакцинации в соотношении с этапами ППБЯ. Помимо этого, в ней описаны различные принципы и подходы, применяемые при введении вакцины и составлении графика вакцинации, а также при определении охвата иммунизацией. В главе 3 говорится о методах определения иммунного

ответа на вакцинацию на уровне отдельных животных, стада и популяции до и после закупки вакцины. В ней описываются подходы, которые позволяют преодолеть трудности, возникающие при оценке и интерпретации иммунного ответа в случаях, когда качество вакцины не до конца известно, а также когда не установлено или не подтверждено соотношение между защитой от вакцинного штамма и титром антител. Оценка иммунитета популяции проводится в сопоставлении со следующими целями программ вакцинации, устанавливаемыми на разных этапах борьбы с ящуром: i) сокращение числа клинических случаев ящура, ii) прекращение циркуляции ВЯ, iii) поддержание статуса территорий, свободных от ящура или iv) восстановление статуса территорий, свободных от болезни. Общая информация об этом важнейшем элементе ПВМ представлена в таблице II. Материалы, иллюстрирующие применение основных методов, описанных в главах 2 и 3, содержатся в приложениях 1 и 2. В главе 4 рассматриваются варианты мониторинга результатов вакцинации с точки зрения борьбы с ящуром, таких как снижение количества случаев болезни и/или инфекции

либо демонстрация отсутствия болезни или инфекции. Эти результаты зависят не только от вакцинации, но и от других мер, и полное описание мероприятий, необходимых для оценки общего прогресса в борьбе с ящуром, не входит в число задач Руководства.

Кто должен участвовать в применении настоящего Руководства на практике?

Директивные органы стран должны определять цели ПВМ и выделять ресурсы, необходимые для проведения соответствующих мероприятий. Эпидемиологи и статистики выбирают и разрабатывают методы с учетом целей своих стран, а также проводят анализ данных. Ветеринары, неправительственные организации (НПО) и специалисты по охране здоровья животных составляют выборки для анализа данных. Специалисты ветеринарно-диагностических лабораторий обмениваются информацией о результатах

Таблица I.

Обзор элементов поствакцинального мониторинга в разбивке по главам

| Вопросы | Глава 1. Свойства вакцин против ящура | Глава 2. Программа вакцинации – цели, доставка вакцины, график вакцинации и охват вакцинацией | Глава 3. Образование антител в результате вакцинации | Глава 4. Результаты |
|---|--|---|--|--|
| Содержание | Как выбрать подходящую вакцину для приобретения | Какие факторы нужно учитывать для успешного осуществления программы вакцинации | Как провести испытание вакцины до и после приобретения Как оценивать, сформирован ли у целевой популяции достаточно прочный иммунитет | Измерение эффективности вакцинации с точки зрения снижения количества случаев болезни и/или сокращения объемов циркуляции вируса |
| Мониторинг средств проверки показателей (и целевых уровней) | Документация по качеству (на каждую партию) Активность (каждой партии) и коэффициента R (каждого штамма) Чистота вакцины (каждой партии) | Температурные карты, которые должны прилагаться к картам вакцинации, поставляемым с вакциной Карточки регистрации вакцинации Журналы регистрации вакцинации Доставка и введение вакцины Доли привитых животных в разных возрастных категориях | Уровень защиты после вакцинации, определяемый как доля животных/эпидгруппы с достаточным количеством защитных антител | Число вспышек ящура с клиническими проявлениями Уровень циркуляции вируса (числа животных, эпидгрупп) по результатам серологических исследований Доля привитых животных, у которых во время вспышки не возникало клинических проявлений ящура, в сопоставлении с непривитыми животными |
| Частота | В каждой партии | Непрерывный мониторинг | Через определенные промежутки времени (см. главу 3) | Непрерывный мониторинг за единицу времени и в течение длительного периода времени |

Эпидгруппа – эпидемиологическая группа

Коэффициент R – уровень антигенного соответствия между вакцинным и полевым штаммами, определенный в результате серологического исследования

Таблица II. Обзор поствакцинального контроля иммунитета (см. главу 3)

| Раздел | Тип исследования | Обоснование исследования | | | Структура | | |
|--------|---|---|--|--|--|---|---|
| | | Цель | Результат | Пример | Целевые | Объем выборки | Дни взятия проб |
| 3.3 | Независимая оценка качества вакцины | <i>До закупки вакцины, с целью подтверждения правильности выбора и уточнения параметров серологических исследований</i> | Информация об уровне образования антител к структурным белкам после вакцинации (с бустерной дозой и без нее) | Планирующая приобрести вакцину страна, которая ранее ее не применяла и не получает полной гарантии качества вакцины от производителя | Уровень отдельной особи Животные, которые получают вакцину в возрасте 6–9 месяцев без антител к NSP | 12 телят на партию: 5 телят – единичная доза 5 телят – бустерная доза 2 контрольных теленка (не прививаются) | Дни: 0, 5, 14, 28, 56 Анализ на антитела как к SP (реакция на вакцинацию), так и к NSP (исключение инфекции до и во время исследования) |
| 3.4 | Оценка иммунного ответа после вакцинации в полевых условиях | В начале кампании по вакцинации для определения исходного уровня антител в результате вакцинации | Более точная оценка доли животных, у которых после вакцинации образовались указанные титры антител к SP, и длительности сохранения иммунитета Оценка доли животных, у которых сформировались антитела к NSP | В ходе вакцинации, для калибровки уровня защиты, ожидаемого после вакцинации, и ожидаемой специфичности тестов на антитела к NSP | Уровень отдельных животных Животные, привитые в 6–12 месяцев Без антител к NSP Из разных эпидгрупп, например, не более 5 животных из одной эпидгруппы | Входные параметры для расчета объема выборки: примерная доля животных, у которых формируются титры антител: 85% допустимая погрешность: 5% доверительный интервал: 95% 55 особей | День 0 – день вакцинации; дни 28, 56, а затем 168 Анализ на антитела как к SP (реакция на вакцинацию), так и к NSP (исключение недостаточной чистоты вакцины или инфекции до и во время исследования) |
| 3.5 | Оценка иммунитета на уровне популяции | В любой момент времени, для оценки уровня иммунитета у животных (индуцированного применением вакцины или инфекцией) | Доля животных с достаточным уровнем иммунитета, индуцированного вакцинацией и/или инфекцией | Метод мониторинга уровня иммунитета в динамике по времени по сравнению с воздействием программы вакцинации Исследования | Уровень отдельного животного Независимо от статуса вакцинации Возрастные группы животных: (0–6 месяцев) (6–12 месяцев) (13–24 месяца) >24 месяцев | Общая рекомендация – 10 животных на возрастную категорию в эпидгруппе и 27 эпидгрупп | В любое время Сбор прививочного анамнеза по каждому животному Анализ на SP и NSP (см. выше) |
| | | В любой момент времени, для оценки уровня иммунитета в эпидгруппах (индуцированного применением вакцины или инфекцией) | Доля эпидгрупп с неудовлетворительными результатами вакцинации (ЭГНВ) и/или эпидгрупп с недостаточно сильным иммунитетом, индуцированным инфекцией | по таким схемам можно применять на любом из четырех этапов реализации ППБЯ | Уровень эпидгрупп Независимо от статуса вакцинации Эпидгруппы, сформированные методом случайной выборки Животные в произвольно выбранных эпидгруппах Эпидемиологические категории 2 и 3, возрастные категории: 6–12 месяцев 13–24 месяца | В любое время Сбор прививочного анамнеза по каждому животному Анализ на SP и NSP (см. выше) | |

Эпидгруппа – эпидемиологическая группа

Антитела к SP – антитела к структурным белкам ящура (защитные серотип-специфичные антитела, индуцированные вакциной или инфекцией)

Антитела к NSP – антитела к неструктурным белкам ящура (не являющиеся защитными и реагирующие на все серотипы; вырабатываются в результате инфекции или применения неочищенных вакцин)

серологической диагностики, проводят диагностический анализ и участвуют в интерпретации результатов диагностики. За дополнительными рекомендациями в отношении ПВМ следует обращаться в референтные лаборатории и центры сотрудничества Продовольственной и сельскохозяйственной организации Объединенных Наций (ФАО) по ящуру:

- [www.wrlfmd.org/ref_labs/ref_lab_reports/OIE-FAO FMD Ref Lab Network Report 2013.pdf](http://www.wrlfmd.org/ref_labs/ref_lab_reports/OIE-FAO_FMD_Ref_Lab_Network_Report_2013.pdf)
- http://www.fao.org/ag/againfo/partners/ru/ref_centres.htm

На каких этапах настоящее Руководство может быть полезным?

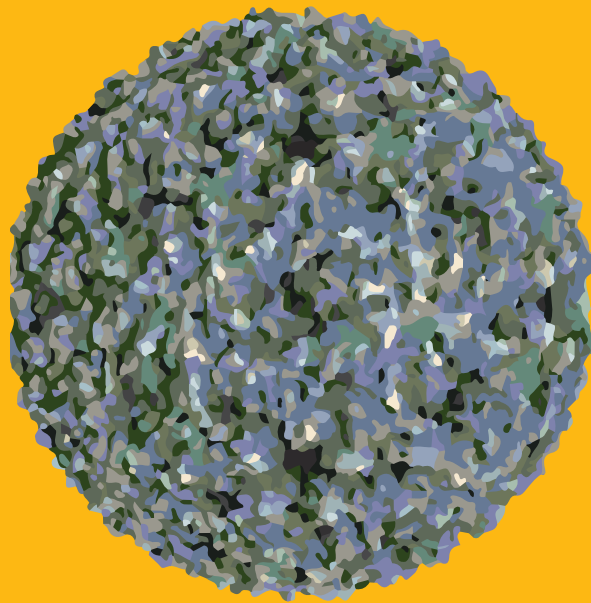
- После принятия решения об осуществлении программы вакцинации.
- При планировании программы вакцинации.
- В ходе кампании по вакцинации.
- После вакцинации для мониторинга и оценки эффективности вакцины.

Важность поддержки ветеринарных служб для осуществления поствакцинального мониторинга

Эффективный мониторинг после вакцинации – важный механизм борьбы с ящуром, за применение которого в конечном счете отвечают страновые ветеринарные службы. В Ветеринарно-санитарном кодексе наземных животных МЭБ (Наземный кодекс) страновые ветеринарные службы определены как правительственные и неправительственные организации, осуществляющие меры по охране здоровья и благополучия животных, а также выполняющие другие стандарты и рекомендации, содержащиеся в Наземном кодексе. В их число входят соответствующие организации государственного и частного секторов, ветеринары и параветеринары, аккредитованные органом ветеринарного надзора и имеющие его официальное

разрешение на осуществление делегированных им функций. Орган ветеринарного надзора должен руководствоваться соответствующим законодательством и проявлять ответственность и компетентность в вопросах обеспечения и регулирования применения вышеупомянутых мер по охране здоровья и благополучия животных, международной ветеринарной сертификации и выполнения других стандартов и рекомендаций, предусмотренных Наземным кодексом, на всей территории страны-члена. В связи со всеми процессами, описанными в настоящем Руководстве, качество работы ветеринарных служб и надлежащее управление ими обеспечивают благоприятные условия для внедрения методов ПВМ в пределах сферы ответственности государственных служб или в рамках полномочий, делегированных аккредитованным организациям частного сектора. МЭБ использует ряд инструментов и проводит ряд мероприятий, которые помогают государствам-членам обеспечивать выполнение установленных для ветеринарных служб стандартов качества. Это, в частности, положения Плана обеспечения эффективности работы ветеринарных служб (ЭВС), направленного на выявление и использование возможностей для совершенствования 47 ключевых компетенций, и соответствующих программ наставничества для ветеринарных лабораторий, ветеринарных учебных заведений и уставных органов. Дополнительная информация о плане обеспечения ЭВС приведена в Приложении 3.

ГЛАВА 1. СВОЙСТВА ВАКЦИН



1.1 Введение

В вакцинах против ящура могут использоваться один или несколько серотипов и штаммов ВЯ, и качество вакцин может варьироваться в широких пределах. Выбор вакцины по качеству и составу штаммов – обязательное условие успешной реализации программы вакцинации, без выполнения которого остальные усилия окажутся напрасными.

Регулирующие органы в разных странах разработали различные подходы к обеспечению качества вакцин. Эти системы имеют примерно одинаковые конечные цели, но в них уделяется неодинаковое внимание процессу производства и испытаний конечного продукта. Вакцины должны по возможности производиться в соответствии с добросовестной производственной практикой (ДПП). Тем не менее, поскольку ДПП применяется не всеми производителями и ее применение регулируется недостаточно строго и требуется далеко не всеми национальными органами власти, рекомендуется при отсутствии надежных систем ДПП производить и испытывать вакцины против ящура в соответствии со стандартами МЭБ, предусмотренными главами 1.1.6 (Принципы производства ветеринарных вакцин) и 2.1.5 (Вакцина против ящура) публикации МЭБ «Руководство по диагностическим тестам и вакцинам для наземных животных» (Наземное руководство) (44) и соответствующими национальными стандартами, включая требования в области фармакопеи¹.

При выборе штамма вакцины необходимо исходить из информации об угрозах, связанных с торговлей и с циркулирующими в регионе вирусами; если на национальном уровне такая информация не предоставляется, следует обращаться за консультацией в региональные и международные референтные лаборатории. Исчерпывающую информацию позволяют

получить регулярный сбор вирусов, циркулирующих в соответствующей местности, и их направление в референтные лаборатории.

Даже если штаммы вакцины выбраны верно, следует контролировать ее качество. В данной главе приводятся рекомендации по выбору вакцины надлежащего качества и необходимой специфичности.

1.2 Типы вакцин

Вирус обычно размножается в клетках почек новорожденных хомячков (ПНХ), и его суспензия очищается от клеточного детрита путем фильтрации или центрифугирования. Очищенный вирус инактивируется в соответствии с кинетикой первого порядка; для инактивации используются такие химические вещества, как бинарный этиленмин (БЭИ). Затем вирусный антиген может быть сконцентрирован с помощью преципитации, ультрафильтрации или сочетания этих двух методов либо внесен в готовую вакцину без дальнейшей обработки. Одним из результатов концентрации является очистка антигена за счет снижения содержания в вакцине неструктурных белков (NSP). Использование очищенных вакцин повышает эффективность отделения зараженных животных от привитых (ОЗЖП). При концентрации и очистке вирусного антигена возможно снижение антигенной массы; в зависимости от требуемой активности вакцины может возникнуть необходимость ее откорректировать. По типу адъюванта вакцины подразделяются на водорастворимые и масляные. В рецептуру водорастворимых вакцин входят гель гидроксида алюминия и сапонин. Существуют два типа масляных вакцин: одинарная эмульсия «вода в масле» (В/М) и двойная масляная эмульсия (ДМЭ) «вода в масле в воде» (В/М/В). Водорастворимыми вакцинами обычно прививают крупный рогатый скот, овец, коз и буйволов; при введении свиньям они неэффективны. Масляные вакцины применяются у всех видов животных. Например, крупный рогатый скот в Южной Америке обычно прививают вакцинами типа В/М, тогда как свиньям в Азии, как правило, вводят вакцины типа В/М/В.

1. Следует учитывать, что национальные стандарты производства и испытаний вакцин против ящура могут носить юридически обязательный характер для производителя вакцины или страны, намеревающейся ее использовать. За исключением случаев, когда такие стандарты в целом эквивалентны стандартам МЭБ или превосходят их, следует также по возможности применять стандарты МЭБ.

1.3 Подбор вакцин и критерии выбора вакцинных штаммов

Существующие принципы и методики выбора штаммов вакцин против ящура описаны в главе 2.1.5 Наземного руководства (44); более подробная информация на эту тему приводится в обзоре Paton *et al.* (34). Поскольку иммунитет к ВЯ серотип-специфичен и перекрестная защита от разных штаммов, даже принадлежащих к одному серотипу, может быть неполной, необходимо выбирать вакцину, в состав которой входят один или более штаммов вируса, способных индуцировать защитный иммунитет от угрозы или угроз, источником которых являются один или несколько циркулирующих штаммов.

В идеале вакцина должна обеспечивать комплексную защиту от нескольких угроз. Вариативность антигенов в пределах разных серотипов различна. Возможность образования защитных уровней антител зависит от трех основных независимых факторов:

- (i) активность вакцины;
- (ii) уровень антигенного соответствия между вакцинным и полевым штаммами; и
- (iii) график вакцинации (31).

Например, вакцина с высокой активностью может обеспечить перекрестную защиту от широкого спектра различных штаммов и сформировать относительно длительный иммунитет при однократном введении. При введении вакцины с низкой активностью, наоборот, обеспечивается кратковременная защита и формируются антигены с узким спектром реагирования; однако при проведении второго раунда вакцинации через месяц после введения первой дозы количество антител повышается и индуцируется более длительный иммунитет. Помимо этого, уровень серьезности проблемы может зависеть от применяемой животноводческой системы и плотности популяции восприимчивого к вирусу скота.

1.4 Качество вакцин

При осуществлении программ с использованием вакцин первостепенное значение имеет их качество в сочетании с правильным подбором штаммов вируса. В первую

очередь качество вакцины должны обеспечивать ее производители, соблюдая предписанные стандарты, например, содержащиеся в главе 2.1.5 Наземного руководства. Ниже перечислены предусмотренные Наземным руководством меры, которые следует принимать в процессе производства.

1.4.1 Требования, которые должны соблюдаться в процессе производства

1.4.1.1 Контроль посевного вируса

Посевной вирус необходимо охарактеризовать; он должен иметь известное происхождение и быть полученным из надежных источников, таких как Всемирная референтная лаборатория или Референтная лаборатория ФАО/МЭБ. Главные посевные вирусы (ГПВ) должны быть очищены и проверены, чтобы обеспечить отсутствие посторонних веществ. При появлении нового штамма с низкой степенью соответствия существующим вакцинам и высокой вероятностью распространения следует принять меры по разработке нового вакцинного штамма из репрезентативного полевого изолята. В чрезвычайной ситуации может быть разрешено его использование в полевых условиях до завершения комплексного тестирования, но необходимо тщательно оценивать риски – например, опасность постороннего загрязнения антигена, полученного из нового ГПВ.

1.4.1.2 Технология производства

Следует документировать процесс размножения вируса для производства антигенов из крупномасштабных суспензионных культур или монослоев на всех этапах, включая его инактивацию, концентрацию, очистку и изготовление конечного продукта – масляной или водной вакцины с добавлением адъювантов и консервантов. В критических контрольных точках технологического процесса необходимы меры, перечисленные ниже.

1.4.1.3 Технологический контроль

a) Следует регулярно измерять скорость и линейность процесса инактивации путем введения вируса в восприимчивые клетки и измерения его инфицирующей способности, пока не будет достигнута концентрация менее одной инфекционной частицы на 10^4 литра жидкого препарата.

b) Следует проводить испытание каждой партии антигена на безвредность и отсутствие остаточного живого вируса пассажем в чувствительных монослойных культурах клеток.

1.4.1.4 Заключительное испытание партии

В отсутствие поддающихся проверке ДПП каждая партия конечного продукта должна проверяться производителем на соответствие следующим критериям.

a) Стерильность.

Нефасованный инактивированный антиген, концентрированный антиген и готовый препарат должны проверяться на предмет возможного загрязнения микроорганизмами.

b) Идентичность.

Проверка для демонстрации того, что готовый продукт содержит только первоначально выбранный (выбранные) штамм (штаммы).

c) Тестирование на неструктурные белки вируса.

Если заявляется, что вакцины очищены от NSP, необходимо подтвердить, что они не индуцируют антитела к таким белкам.

d) Безопасность.

Если стабильная безопасность конечного продукта не подтверждена и не одобрена в регистрационном досье, он должен быть протестирован на животных, чтобы продемонстрировать отсутствие локальных и системных реакций в течение 14 дней.

e) Оценка активности.

Стандартным методом испытаний конечного продукта на активность является контрольное заражение живым вирусом. Однако при промышленных испытаниях можно использовать косвенные серологические тесты, такие как иммуноферментный анализ на основе использования энзим-связанного иммуносорбента (твердофазный ИФА) и реакция нейтрализации вируса (РНВ); с их помощью можно вычислять ожидаемый уровень защиты в процентах (ОЗП) либо проводить оценку по другой шкале, при условии, что установлена корреляция между титром антител в сыворотке крови и относительным уровнем защиты.

1.4.2

Требования к регистрации вакцин

Если производитель удовлетворительно провел все вышеперечисленные испытания по обеспечению качества в процессе производства, необходимо оформить досье для регистрации вакцины регулирующими органами, включающее документацию по следующим критериям качества.

1.4.2.1 Производственный процесс

Должно быть представлено подробное описание мер, описанных в разделах 1.4.1.1–1.4.1.4.

1.4.2.2 Безопасность целевых животных

Необходимо провести испытание пробной партии вакцины *in vivo* на каждом целевом виде с использованием рекомендованного пути одноразового и повторного введения вакцины. Испытательная вакцина должна иметь максимально допустимую полезную нагрузку и использоваться в качестве основного средства иммунизации (обычно животные получают две инъекции с интервалом в один месяц). Животные должны находиться под наблюдением 14 дней для выявления местных или системных реакций.

1.4.2.3 Эффективность

Необходимо продемонстрировать, что каждый штамм вакцины обладает требуемой активностью, так как разные штаммы имеют различную иммуногенность. Эффективность вакцины проверяется на привитых животных путем контрольного заражения живыми референтными вирусами ящура, распространяемыми Всемирной референтной лабораторией или другими референтными лабораториями ФАО/МЭБ. Контрольное заражение проводится по протоколам PD50 (с использованием дозы вакцины, которая является защитной для 50% получателей) или PGP (тест для определения степени защиты от генерализованной инфекции конечностей).

1.4.2.4 Испытание на отсутствие антител к структурным и неструктурным белкам

Если производитель вакцины заявляет, что производит очищенную вакцину, испытательная партия вакцины должна быть протестирована *in vivo*, чтобы подтвердить отсутствие индуцированных антител против NSP.

1.4.2.5 Длительность сохранения иммунитета (ДСИ)

ДСИ зависит от эффективности вакцины и должна быть продемонстрирована с помощью контрольного заражения либо другого испытания, описанного в разделе 1.4.2.3 «Эффективность», которое проводится в конце заявленного производителем срока защиты. Производитель должен указать в регистрационном досье рекомендуемый возраст первичного введения вакцины и включить в него график последующих вакцинаций.

1.4.2.6 Стабильность

Производитель должен привести в регистрационном досье данные, свидетельствующие о стабильности свойств вакцины в конце заявленного срока годности,

например, подтверждение того, что постоянно поддерживается ее минимальная активность. Если при замораживании или изменении температуры окружающей среды качество вакцины может измениться, следует указать температуру хранения и включить в досье соответствующее предупреждение.

1.5 Соображения, которые необходимо учитывать при закупке вакцин

В странах, где вакцинация против ящура является частью регулируемой государством программы борьбы с этой болезнью, вакцина может быть сертифицирована, а ее использование в стране может регулироваться соответствующими органами. Вакцина должна закупаться у одного или нескольких авторитетных производителей, которые производят ее в соответствии с положениями глав 1.1.6 и 2.1.5 Наземного руководства или национального стандарта, который считается эквивалентным этим положениям. Перед закупкой следует запросить у производителя досье с информацией о его продукте; эта мера поможет выбрать поставщика и вакцину, в наибольшей мере соответствующих требованиям для проведения программы иммунизации. Если предоставленная производителем информация о вакцине или опыт ее использования в полевых условиях заставляет усомниться в ее абсолютной или относительной пригодности, вакцину можно проверить независимо от заявлений производителя. Это может быть сделано путем вакцинации группы животных целевого вида и исследования индуцированного ею иммунитета косвенными серологическими методами (см. раздел 3.4) и, при необходимости, путем прямого контрольного заражения живым вирусом. В случае повторного заказа вакцины образцы для серологического исследования могут быть получены от животных, которые уже были привиты той же вакциной из предыдущей партии.

1.5.1 Закупка вакцин по тендеру

Нередко вакцины закупаются по тендеру, особенно в случаях, когда необходимо приобрести большое количество за счет средств национального бюджета либо через учреждение-донор (4).

Чтобы обеспечить производителю возможность качественно подготовить тендерное досье, в объявлении о проведении торгов необходимо указывать сведения, перечисленные ниже.

a) Сведения, предоставляемые участником торгов:

- штамм(ы) вируса, которые входят в состав вакцины;
- целевые виды животных;
- требуемое количество доз;
- объем дозы и количество доз в ампуле;
- характер предпочтительного адъюванта и состава вакцины;
- особые требования к этикетке (например, размер, язык, предупредительные надписи).

b) Сведения, предоставляемые производителем

Общие требования:

- технология производства вакцины и испытания для контроля качества партии и конечного продукта должны соответствовать стандартам МЭБ (положениям глав 1.1.6 и 2.1.5 Наземного руководства 2014 года);
- вакцина должна быть произведена на предприятии, отвечающем требованиям стандартов, по лицензии регулирующих органов страны.

Конкретные требования:

- **тип вакцины** – указываются серотипы и штаммы вируса, содержащиеся в вакцине (например, поливалентная вакцина);
- **вид(ы)** – вакцина против ящура должна быть одобрена для введения целевым животным;
- **количество** – указываются общее количество доз и число доз на ампулу;
- **способ применения** – указывается путь введения;
- **адъювант** – указывается тип адъюванта (одинарная масляная эмульсия, двойная масляная эмульсия либо гидроксид алюминия и сапонин);
- **активность** – сообщается об активности вакцины в PD50 (как правило, три единицы PD50); указывается срок формирования иммунитета (обычно две недели) и длительность его сохранения (обычно шесть месяцев);
- **стабильность** – необходимо указать срок годности вакцины (готового продукта или партии) – как правило, не менее 12 месяцев;

- **референтные сыворотки** – необходимо указать, возможно ли предоставить участнику торгов сыворотки, содержащие гомологичные вакцинные штаммы, для их использования в качестве эталонных при проведении серологических исследований в рамках ПВМ;
- **рекомендованный график вакцинации** – как правило, для выработки иммунитета, обеспечивающего защиту на шесть месяцев, необходим курс первичной вакцинации, состоящий из двух доз.

Тендерное досье должно быть представлено на желаемом языке; оно должно содержать документацию по всем вышеперечисленным пунктам/данные в их подтверждение; кроме того, в нем должны быть указаны дата и порт поставки, рекомендации по хранению и срок годности.

1.5.2

Поставка вакцины покупателю по тендеру

Вакцина должна быть доставлена в оговоренный пункт в стране. Емкости с вакциной должны быть снабжены устройствами мониторинга холодной цепи. Перед приемкой груза получатель должен убедиться в том, что во время транспортировки соблюдалось требование по непрерывному холодному хранению вакцины при температуре 2–8 °С для поддержания ее качества.

К каждой партии вакцины должна прилагаться документация, относящаяся исключительно к этой партии; она должна быть подписана квалифицированным специалистом, представляющим производителя, и содержать все сведения о продукте, требуемые положениями раздела 1.5.1(b), а также:

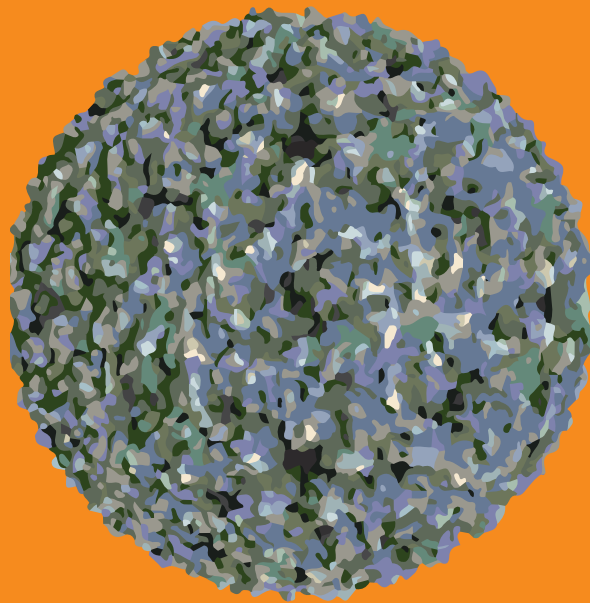
- идентификационные данные партии;
- дату изготовления;
- особые указания (при наличии таковых) – например, «перед введением тщательно взболтать»;
- предупреждения об опасности при самопрививке.

1.6 Контрольный список для выбора вакцины

- Эффективность вакцин варьируется в широких пределах, поэтому цена – не единственный значимый фактор при конкурсных закупках.
- Антигенные свойства вакцинных и полевых штаммов могут существенно различаться, поэтому необходимо проконсультироваться по вопросу выбора штаммов в референтных лабораториях.
- Для характеристики вирусов и подбора вакцин следует направить собранные в ходе недавних вспышек образцы в референтную лабораторию.
- Вакцину следует закупать у одного или нескольких авторитетных поставщиков; необходимо обеспечить наличие независимой системы контроля качества.
- До и после приобретения вакцины необходимо провести испытания на индуцируемый ею иммунный ответ (см. главу 3).

ГЛАВА 2.

ПРОГРАММА ВАКЦИНАЦИИ, ДОСТАВКА ВАКЦИНЫ, ГРАФИК ВАКЦИНАЦИИ И ОХВАТ



2.1

Введение

Вакцинация против инфекционных заболеваний, таких как ящур, может иметь несколько целей (см. раздел 2.2).

a) Она может использоваться для сокращения числа животных, у которых после инфицирования развиваются клинические признаки, и ограничения экономического воздействия болезни (например, смертности молодняка, снижения надоев и темпов роста, а также потери тягловой силы); и/или

b) ее целью может быть постепенное сокращение или прекращение циркуляции ВЯ – в этом случае доля привитых животных должна быть достаточно высокой, чтобы прервать цепь передачи вируса в целевой популяции.

Следовательно, вакцинация может быть нацелена на конкретный сектор животноводства, например, на фермы по разведению молочного скота или свиней, которым болезнь наносит серьезный урон, либо на предприятия, где создаются благоприятные условия для выживания и распространения вируса – например, на которых поддерживается высокая плотность содержания животных восприимчивых видов или которые регулярно торгуют своими животными. Вакцинация должна проводиться в рамках более широких мер контроля, в число которых входят выявление вспышек и борьба с ними, контроль за передвижением животных и перемещением продуктов животноводства, а также эпиднадзор. Борьба с ящуром – процесс долгосрочный; но во многих странах на разных континентах она успешно ведется уже много лет. Рекомендации по освоению и применению различных подходов были объединены в План поэтапной борьбы с ящуром (15, 38).

Система доставки (см. раздел 2.3) может быть определена как цепочка мероприятий, которая начинается с направления вакцины в пункты, откуда она в итоге поступает к лицам, проводящим вакцинацию, и заканчивается введением вакцины целевым животным. Задача системы распределения и доставки заключается в том, чтобы значительная часть популяции животных, подлежащих вакцинации, гарантированно получала эффективную вакцину.

График вакцинации (см. раздел 2.4) – это сроки вакцинации и ревакцинации в зависимости от возраста и вида животных, их прививочного анамнеза, характера рисков заражения, времени года и других факторов, которые зависят от условий разведения животных и особенностей возникновения ящура, а также от целей программы борьбы с этой болезнью (16). Доля фактически привитых животных, которые подлежат вакцинации, обозначается термином «охват вакцинацией» (см. раздел 2.5); ее можно контролировать и использовать в качестве показателя эффективности системы распределения и доставки вакцины. Необходимый охват вакцинацией зависит от темпов распространения ВЯ, которые, в свою очередь, связаны со способами содержания и перемещения животных и другими факторами риска, относящимися к косвенному распространению вируса. Информация об охвате вакцинацией используется в различных целях: для мониторинга эффективности работы служб вакцинации на местном, национальном и международном уровнях; для руководства инициативами по борьбе с заболеванием и для выявления сбоев в работе систем доставки, для устранения которых могут потребоваться дополнительные ресурсы и целенаправленное внимание (7). Удовлетворительный охват вакцинацией позволяет сделать вывод, что система распределения работает должным образом. Для измерения этого показателя необходимо собирать соответствующие данные и в идеале внедрять систему отслеживания, позволяющую контролировать путь партий вакцины от центральных до местных учреждений и наконец к лицам, проводящим вакцинацию.

Другие важные аспекты вакцинации:

a) необходимость принятия решения о том, поручать ли осуществление программы вакцинации (полностью или частично) фермерам и если да, то каким образом должен осуществляться надзор/мониторинг с тем, чтобы обеспечить применение оптимальных методов;

b) обучение лиц, проводящих вакцинацию, процедурам ухода за животными и введения вакцины, ведению записей о вакцинации животных и стад и соблюдению мер биозащиты при перемещении между стадами и деревнями.

2.2

Цели программы вакцинации

В зависимости от целей вакцинации можно выделить четыре основные эпидемиологические категории, соответствующие следующим четырем категориям (A–D).

A) Вакцинация для сокращения заболеваемости ящуром с клиническими проявлениями. С этой целью вакцинация проводится в странах или зонах, эндемичных по ящуру; основная цель программы в этом случае состоит в том, чтобы снизить бремя вспышек ящура с клиническими проявлениями. Этот сценарий характерен для стран, находящихся на этапе 2 осуществления ППБЯ.

B) Вакцинация для прекращения циркуляции ВЯ Страны или зоны, входящие в эту категорию, еще не получили статуса свободных от болезни, но претендуют на него. Реализуемые на этих территориях официальные программы борьбы с ящуром могут быть одобрены МЭБ в соответствии с положениями главы 8.5.48 Ветеринарно-санитарного кодекса наземных животных МЭБ 2014 года (Наземный кодекс) (45). Вакцинация может быть одним из компонентов общей программы борьбы с болезнью, которая может включать такие дополнительные меры, как контроль за передвижением животных и санитарный убой. Этот сценарий, как правило, реализуется в странах, находящихся на этапе 3 осуществления ППБЯ.

C) Вакцинация для поддержания статуса зоны/страны, свободной от ящура – к этой категории относятся страны или зоны, признанные свободными от ящура в соответствии с главами 8.5.3 или 8.5.5 Наземного кодекса, в которых циркуляция возбудителя ящура у сельскохозяйственных животных прекращена. Программы вакцинации в них осуществляются с целью минимизировать последствия при заносе заболевания извне. Этот сценарий типичен для стран, где реализация ППБЯ находится на этапах 4–5.

D) Вакцинация с целью восстановления статуса стран/зон, свободных от ящура – к этой категории принадлежат страны (где проводилась или не проводилась вакцинация), которые стремятся восстановить статус свободных от ящура в соответствии с главой 8.5.9 Наземного кодекса после заноса заболевания. Это территории, где недавно произошло повторное занесение ящура, принимающие меры к восстановлению благополучия по нему. Программы вакцинации реализуются в качестве чрезвычайной меры с целью восстановления благополучия по

ящуру и получения результатов, подобных тем, к которым стремятся страны в категории B. При быстрой ликвидации вспышек потребность в длительном периоде защиты может не возникнуть. Этот сценарий реализуется в странах, которые находятся на этапе 5 реализации ППБЯ или прекратили его осуществление после официального признания свободными от болезни без вакцинации.

Очевидно, что исходная и целевая популяция для ПВМ должны определяться в зависимости от цели, масштабов и продолжительности программы вакцинации.

2.3

Доставка вакцины

2.3.1 Требования к регистрации вакцин

Вакцину следует фасовать в ампулы и перевозить в таре с регулируемой температурой. Помещаемые в тару листки-вкладыши должны быть на языке страны-получателя. Содержание таких листовок-вкладышей необходимо согласовывать с заказчиком, чтобы обеспечить производителю возможность складывать их в упаковочную тару и сверять с контрольным экземпляром.

2.3.2 Контроль холодной цепи и управление логистическими процессами

Речь идет о таких аспектах, как организация труда, меры политики, процедуры, транспортные средства, топливо и оборудование, которые в совокупности обеспечивают эффективность вакцинации скота. Для вакцин требуется особый температурный режим (2–8°C), и эффективная система контроля холодной цепи и управления логистическими процессами предотвращает их повреждение вследствие чрезмерного нагрева и охлаждения на всех этапах – от производства до использования. Температурный режим должен соблюдаться при хранении, транспортировке и транспортной обработке вакцины с момента ее вывоза с завода-изготовителя до момента введения. В частности, необходимо контролировать температуру и обеспечивать рекомендуемые температурные параметры при перевозке вакцины. Для этого можно использовать контрольные карты и другие средства контроля, предлагаемые производителем. Необходимо подтверждение того, что на всем протяжении маршрута от предприятия-производителя до пункта доставки поддерживалась надлежащая температура хранения. При правильном хранении эффективность

вакцины должна оставаться на приемлемом уровне как минимум до истечения срока годности, указанного производителем. Тем не менее рекомендуется использовать готовую вакцину как можно раньше, так как во время хранения ее качество может постепенно снижаться даже при оптимальных условиях.

2.4 График вакцинации

Виды прививаемых животных определяются в зависимости от целей кампании по вакцинации. Значение различных восприимчивых видов для сохранения и распространения болезни зависит от плотности их популяций, методов животноводства и контакта с животными, схем их перемещения (4), а также от особенностей организма-хозяина циркулирующих штаммов ВЯ.

Защита, обеспечиваемая вакцинами против ящура, сохраняется в течение сравнительно короткого периода времени. Если для экстренной защиты используются высокоэффективные вакцины, быстро индуцирующие кратковременный иммунитет, ревакцинация может не потребоваться (т.е. может быть достаточно разовой дозы). Однако в районах с постоянным риском возникновения ящура для профилактики нужна повторная вакцинация, обеспечивающая поддержание защитного иммунитета; кроме того, при определении графика следует учитывать фактор логистического удобства (например, простоту вакцинации при содержании животных в помещениях, а не на пастбищах), наличие периодов повышенного риска (например, при перемещении или смешении животных) и длительность сохранения иммунитета, полученного в результате предыдущей вакцинации (39).

Помимо вышеперечисленного, на выбор оптимального графика вакцинации, обеспечивающего сохранение иммунитета в долгосрочной перспективе, влияют структура и динамика популяции (28). Производитель должен сообщать о длительности сохранения защитного иммунитета, но на нее могут влиять активность вакцины, результаты ее подбора и иммунитет, сформированный ранее в результате вакцинации и инфекции. Поэтому точно определить период до повторной вакцинации невозможно; он может составлять от четырех до 12 месяцев после первоначального курса. Для многих животноводческих систем характерен высокий оборот стад с ежегодным притоком значительного количества молодняка. Крайне важно проводить вакцинацию этих животных, поскольку они становятся очень восприимчивыми к инфекции, как только лишаются материнских антител. Оптимальный курс первичной вакцинации состоит из двух доз, вводимых с интервалом

не менее одного месяца. После получения животными второй дозы значительно усиливается иммунный ответ, расширяется диапазон антигенной защиты и увеличивается продолжительность иммунитета (35).

Следующая доза вакцины обычно вводится примерно через шесть месяцев, а впоследствии интервалы между ревакцинациями могут увеличиваться до года, в зависимости от качества вакцины и бремени болезни. Для подтверждения безопасности введения вакцины животным во время беременности следует ознакомиться с информацией в досье производителя. Новорожденных животных можно прививать через две недели после рождения, но материнские антитела, пассивно поглощаемые ими из молозива обладающих иммунитетом маток, могут препятствовать формированию активного иммунитета в результате вакцинации до определенного возраста (у крупного рогатого скота – не более пяти месяцев, а у свиней – до двух месяцев) (24, 32). Поэтому при профилактической вакцинации популяции с высоким уровнем фонового иммунитета первая прививка может быть отложена до достижения животными возраста не менее двух-трех месяцев (свиньи) и не более четырех-шести месяцев (крупный рогатый скот). Однако, поскольку уровни полученных по наследству антител очень изменчивы, даже в невосприимчивых к болезни популяциях рекомендуется более ранняя вакцинация некоторых животных. Более того, на практике в экстенсивных животноводческих системах период отела может длиться шесть и более месяцев, и не всегда возможно собирать животных в одном месте более двух-трех раз в год. Поэтому рекомендуется проводить профилактическую вакцинацию животных всех возрастов. Тот же подход применяется при экстренной вакцинации (11).

Если известна сезонная картина распространения ящура, следует начинать вакцинацию за три месяца до периода высокого риска. Кроме того, целесообразно проводить дополнительную вакцинацию перед другими мероприятиями, сопряженными с высоким риском, такими как перемещение и смешивание животных, и учитывать промежуток времени с момента вакцинации до формирования защитного иммунитета, в частности, при необходимости проводить бустерную вакцинацию. Следует учитывать, что после первой вакцинации на развитие иммунитета уходит не менее 10 дней, а после ревакцинации – не менее пяти дней. Если жвачных животных прививают преимущественно в установленные периоды времени (например, весной и осенью), то в крупных стадах свиней вакцинация должна проводиться на полунепрерывной основе и чаще всего поручается фермерам.

Для определения оптимального времени введения первой дозы вакцины используется простой метод. Например, если цель заключается в том, чтобы прививать животных начиная с третьего месяца жизни и начинать вакцинацию не позднее чем на седьмом месяце, новорожденные животные должны получать вакцину каждые четыре месяца (разница между максимальным и минимальным допустимым возрастом получения первой дозы). В других случаях, о которых говорится в настоящем Руководстве, предполагается, что минимальный возраст первой вакцинации составляет шесть месяцев, а максимальный – 12 месяцев (в этом случае животных прививают каждые шесть месяцев). Тот же подход применяется при ревакцинации, которая проводится каждые шесть месяцев.

2.5 Охват вакцинацией

Термином «охват вакцинацией» во многих случаях определяется доля животных, подлежащих вакцинации, которые фактически получают вакцину; рассчитанные показатели могут ретроспективно использоваться в качестве показателя эффективности системы доставки вакцин. У этого понятия есть и другое значение – доля вакцинированных животных в соотношении со всей восприимчивой популяцией. Важно точно понимать, в каком значении используется термин. Разница между числом животных, подлежащих вакцинации, и общей численностью животных в популяции зависит как от схемы вакцинации, так и от структуры (и динамики) целевой популяции; эти внешние факторы оказывают значительное влияние на эффективность программы вакцинации, в дополнение ко внутренним факторам, таким как защита, обеспечиваемая самой вакциной.

Охват, необходимый для предотвращения распространения ВЯ в стаде, зависит от среднего количества случаев заболевания, последовавших за первым случаем, в течение периода контагиозности в полностью восприимчивой популяции (исходный коэффициент воспроизводства, R_0). Если часть популяции обладает иммунитетом, передача вируса этим животным может быть прекращена, а нетто-коэффициент воспроизводства (R_n) снижается. Если снизить его до уровня, при котором каждое инфицированное животное заражает в среднем менее одного нового животного ($R_n < 1$), со временем доля инфицированных особей в популяции, как правило, уменьшается, что ведет к ликвидации болезни. Доля животных с иммунитетом, индуцированным вакцинацией, определяется охватом и иммуногенностью вакцины. Иммунитет присутствует и у ранее инфицированных животных. Примеры связи между охватом и прекращением распространения

вируса приводятся в Приложении 1. В условиях, когда высокая плотность поголовья скота и его нерегулируемое перемещение способствуют высокому уровню передачи инфекции между стадами, для борьбы с ней может быть недостаточно одной лишь вакцинации. Поэтому ее всегда нужно сочетать с другими мерами, ограничивающими возможности распространения возбудителя среди животных, и использовать высококачественные, тщательно подобранные вакцины, способные обеспечить надежную защиту.

Для расчета охвата вакцинацией необходимо наличие достоверных данных, и в этой связи важно, чтобы для этой цели была внедрена простая информационная система.

Охват может оцениваться по данным карт вакцинации и регистрационных книг партий и доз вакцины (Приложение 1), которые должны быть доступны в местных распределительных центрах.

Охват подлежащих вакцинации животных после последнего раунда можно рассчитать по следующей формуле:

$$\left(\frac{\text{число привитых животных}}{\text{число животных, подлежащих вакцинации}} \right) \times 100,$$

в которой «число привитых животных» – делимое, а «число животных, подлежащих вакцинации» – делитель.

Если цель заключается в расчете охвата вакцинацией всей восприимчивой популяции, делимое в этой формуле следует заменить на общее число животных; тогда она меняется следующим образом:

$$\left(\frac{\text{число привитых животных}}{\text{число восприимчивых животных}} \right) \times 100.$$

Информацию, необходимую для оценки охвата, можно получить несколькими способами (7). Для получения надежных, подробных данных требуются значительные средства и усилия, но в ряде случаев можно использовать и простые методы. Подробные данные позволяют глубже изучить пробелы в охвате вакцинацией, например, оценить охват различных географических или административных единиц и возрастных категорий и выявить недостаточно защищенные подгруппы.

В делимом нужно указывать данные по точно определенной целевой группе животных, т.е. по животным, подлежащим вакцинации, либо по всем восприимчивым животным. Если делимое вычислено неверно, неправильными окажутся и результаты расчетов. В странах, где есть национальные базы данных животных и где животные индивидуально

помечаются, получение соответствующих данных может быть относительно простой задачей. В странах, где нет национальных баз данных, можно обратиться к данным переписи сельскохозяйственного скота. Если и таких сведений нет, возможно, потребуется рассчитать эту цифру. В крайнем случае можно оценить фактическое количество животных, подлежащих и не подлежащих вакцинации, непосредственно в процессе, хотя для определения количества доз, которые должны быть распределены по периферийным центрам, которые будут участвовать в реализации программы вакцинации, необходимы предварительные приблизительные данные.

Информацию о числе фактически привитых животных тоже можно получать из нескольких источников.

Охват вакцинацией против ящура нередко определяется как количество распределенных доз вакцины (т.е. количество доз, отправленных в центры вакцинации), деленное на расчетное поголовье животных (метод расчета по распределению). Хотя этот метод прост в применении, он имеет ряд ограничений, и для получения достоверных результатов крайне важно: i) аккуратно заполнять регистрационные книги партий и доз и ii) точно определять целевые популяции животных. Если статистические данные о распределении вакцины на местном уровне окажутся недоступными, существует опасность не выявить субрегионы с низким охватом. Если в документах указано только название деревни, фермы или района, где была проведена вакцинация, без указания количества животных, могут возникнуть неточности, поскольку часть животных, особенно содержащихся на приусадебных участках, могут остаться непривитыми. Если вакцины поступают из разных источников (например, с предприятий государственного и частного сектора), важно учитывать все эти источники при определении делимого.

Метод расчета по введению вакцины отличается от метода расчета по распределению только тем, что результат рассчитывается не по дозам, распределенным по центрам вакцинации, а по дозам, которые вводятся в полевых условиях. Кроме того, рекомендуется собирать прививочный анамнез отдельных животных; это позволяет рассчитывать долю особей, привитых в течение определенного периода времени, или количество доз, полученных ими в течение жизни. Для этого необходимы средства, позволяющие записывать и обрабатывать данные максимально скрупулезно.

Охват вакцинацией следует регулярно контролировать и проверять. Подробные примеры того, каким образом следует записывать и анализировать данные о вакцинации на постоянной основе, приведены в Приложении 2. Следует проводить обзор общей

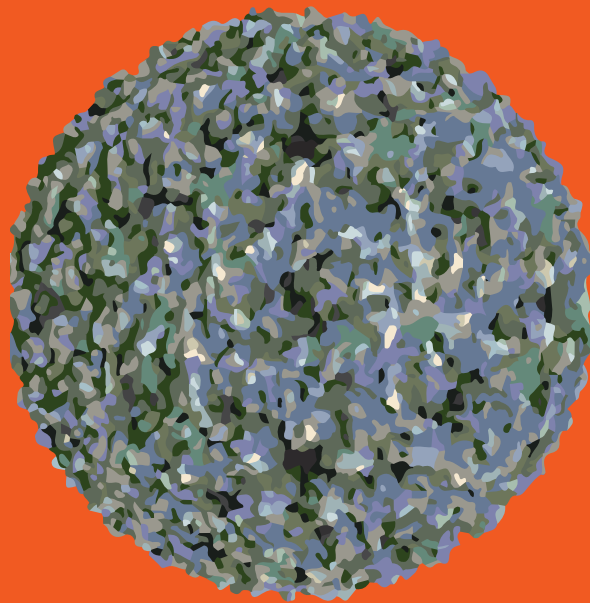
динамики, а также информации, полученной в ходе исследований популяционного иммунитета, в частности, сформированного у привитых популяций (см. раздел 3.5), не реже одного раза в год.

2.6 Контрольный список для проведения вакцинации

- По возможности в начале следует проводить ограниченную вакцинацию, а затем наращивать ее масштабы по мере накопления опыта на местном уровне.
- Следует точно определять цели и задачи.
- Нужно решить, какие виды и популяции будут прививаться. Решить, когда проводить вакцинацию и вводить бустерные дозы.
- Решить, кто будет прививать животных, и внедрить систему надзора.
- Привлечь достаточные средства на закупку вакцины, вакцинацию и мониторинг.
- Закупить достаточное количество вакцины для профилактики и формирования запасов для экстренного применения при возникновении непредвиденной ситуации.
- Создать распределительные центры и холодовую цепь.
- Разработать систему регистрации вакцинации для оценки охвата.
- Сформировать группу для мониторинга вакцинации.

ГЛАВА 3.

ОЦЕНКА ИММУННОГО ОТВЕТА



3.1 Введение

Оценка иммунитета животных, нуждающихся в защите с помощью вакцинации, является центральным элементом ПВМ, поскольку это ключевой показатель качества проведенной вакцинации, который позволяет определить вероятность развития иммунитета. При этом для интерпретации исследований иммунитета популяций животных необходимо иметь представление о серологических реакциях, которые можно ожидать при использовании конкретной вакцины, а также их связи с защитой от болезни и передачи вируса. Оценка иммунного ответа является одним из методов, которые важно использовать при выборе вакцины. Поэтому в данной главе описываются принципы выбора и интерпретации серологических исследований для ПВМ, а также протоколы оценки поствакцинального иммунитета до и после закупки и широкого применения вакцины. Резюме рассматриваемых в ней вопросов и подходов, которые рекомендуется применять при оценке иммунитета, приводится в таблице II.

При введении вакцин против ящура образуются антитела к структурным белкам (SP) вируса, входящим в состав оболочки, или капсида, вируса, и поэтому для выявления привитых животных в популяции, в которой не сформирован иммунитет, можно использовать серологическую диагностику. Помимо этого, существует взаимосвязь между уровнем этих антител и уровнем защиты, индуцируемой вакциной, и можно установить пороговое количество антител, которое приравнивается к тому или иному уровню защиты отдельного животного (36).

Но пороговые количества зависят от вакцин, проведенных серологических исследований и времени, прошедшего после вакцинации (40). Для конкретной вакцины и конкретного серологического исследования эти значения можно установить путем сравнения серологических реакций, вызванных вакциной, с индуцированным вакциной иммунитетом у животных, которым был введен живой вирус в ходе ее испытания на активность (3, 37).

Таким образом определяется разумный пороговый уровень для оценки степени защиты популяции, даже

при том, что тяжесть заболевания в полевых условиях может отличаться от реакции при проведении проверки вакцины на активность.

При отсутствии известной корреляции между защитой и титром антител определенный в ходе серологического исследования иммунный ответ на вакцинацию все же может быть использован для обоснования выбора вакцины и мониторинга программы вакцинации. Например, чтобы проверить способность вакцины индуцировать иммунную реакцию, можно провести грубую оценку ее качества; кроме того, можно сопоставить относительную эффективность разных партий вакцины, определив сравнительный уровень антител, формируемых при их введении. Полученную при таких исследованиях сыворотку крови можно также использовать для выверки результатов исследований привитых популяций с более высокой численностью, например, для отслеживания снижения уровня антител, которое может быть вызвано изменчивостью вакцин в разных партиях или неудовлетворительным функционированием холодильной цепи. В ходе мониторинга популяционного иммунитета серологические исследования можно также использовать для определения его различий в разных субпопуляциях, например, у животных разного возраста, или для сравнения эффективности вакцинации в разных регионах даже в случаях, когда связь между серологическими реакциями и защитой неясна.

На практике определение защитного титра антител к ящуру является довольно сложной задачей, поскольку на него влияет множество факторов (тип вакцины, тип и воспроизводимость теста, используемого для измерения серологической реакции, штамм вируса, от которого необходима защита, тяжесть проблемы и т.д.).

Можно рассмотреть разные подходы к решению этой задачи в трех нижеописанных случаях:

1. когда определен защитный титр антител для конкретной вакцины, вирус для использования при контрольном заражении и вид используемого теста, что позволяет провести диагностику у привитых животных и отнести их к категории защищенных или незащищенных;
2. когда титр точно не известен, но может быть оценен по данным о вакцинных и полевых штаммах вируса,

а также по результатам серологических анализов с применением соответствующих штаммов и стандартов;

3. при отсутствии информации о корреляции между результатами серологических исследований и защитой, когда интерпретация серологической реакции позволяет определить только долю животных с иммунным ответом, свидетельствующим об успешной вакцинации (при которой достигнуты ожидаемые целевые уровни иммунитета).

Качество, безопасность и эффективность каждой партии вакцины против ящура должны быть гарантированы производителем (см. главу 2.1.5 части С Наземного руководства 2014 года). Но независимая от производителя оценка вакцины может дать дополнительную гарантию качества вакцины и пригодности штамма. Она также позволяет указать, какой уровень антител должен содержаться в организме животных и определяться с помощью конкретных методов диагностики в то



Рис. 1.

Факторы и подходы при независимом испытании партий вакцин и калибровке серологических тестов для поствакцинального мониторинга

или иное время после вакцинации, проведенной по конкретному графику и с использованием конкретной вакцины. В идеале оценка должна быть проведена до широкого использования вакцины в полевых условиях, а сравнение вакцин разных производителей поможет сделать выбор (21, 22). В разделе 3.3 ниже представлена простая методика оценки с использованием небольшого количества животных.

Также представляется целесообразным изучить серологические реакции конкретной группы животных, привитых в полевых условиях – это можно сделать в ходе общей иммунизации с применением одной и той же партии вакцины либо непосредственно перед ней. Для оценки методом, описанным в разделе 3.4, требуется больше животных; следовательно, он позволяет точнее оценить количество антител к SP, которое может быть индуцировано при введении вакцины из используемой партии. Кроме того, с его помощью можно проверить чистоту вакцины путем оценки доли привитых животных, у которых сформировалось выявляемое количество антител к NSP (что невозможно сделать с помощью метода, в котором используется небольшое число животных). При этом можно выяснить, какой специфичности анализа на NSP следует ожидать при мониторинге привитой популяции на предмет наличия признаков инфекции.

На рис. 1 показаны некоторые факторы и подходы, которые следует учитывать при предварительной оценке иммунного ответа, индуцированного вакцинацией.

Когда установлено, что вакцина, которую предполагается использовать, обеспечивает удовлетворительный иммунный ответ, описаны его характер и продолжительность и выбрана оптимальная методика испытаний, следует проверить реакцию целевой популяции на введение вакцины и оценить, достигнут ли ожидаемый уровень иммунитета. Это основной компонент ПВМ. Целевые показатели популяционного иммунитета на уровнях отдельных особей и стад должны отражать требуемую степень защиты; при этом в районах с высокой плотностью поголовья животных и с их нерегулируемыми перемещениями для ликвидации клинических проявлений ящура и прекращения распространения его возбудителя необходим гораздо более высокий уровень индуцированного вакциной иммунитета. Кроме того, как уже упоминалось, на уровень иммунитета могут воздействовать динамика и структура целевой популяции.

Для отбора и мониторинга репрезентативных животных и стад можно использовать различные подходы. Образцы крови для такой оценки можно получать в ходе обследований на скотобойнях, но желательно отбирать их на более систематической основе; для этого можно использовать методы, предлагаемые в разделе 3.5 ниже.

3.2 Использование серологических исследований для поствакцинального мониторинга

3.2.1 Иммунный ответ на структурные белки

Для измерения иммунного ответа вследствие вакцинации могут использоваться серологические исследования на антитела к структурным белкам вирусов (исследования на SP). Это, например, РНВ или твердофазный ИФА (Т-ИФА) (44). Преимущество РНВ состоит в том, что при проведении этого анализа можно с легкостью применять различные штаммы вируса, гомологичные вакцинному штамму или тому, который вводился при контрольном заражении (таблица III). Использование разных вирусов при проведении исследования методом твердофазного ИФА более проблематично, поскольку для него необходимо подготовить не только антиген против одного или нескольких штаммов вируса, но и антисыворотку или моноклональные антитела к выбранным штаммам вируса, взятые у подвергнутых гипериммунизации кролика и морской свинки. Получившие распространение в последнее время конкурентный твердофазный иммуноферментный анализ (КТ-ИФА) (9,29) и другие виды ИФА с использованием моноклональных антител (6) обладают рядом преимуществ – в частности, они обеспечивают воспроизводимость и более широкую перекрестную специфичность; тем не менее эти исследования не всегда позволяют получить данные, показывающие корреляцию с защитой.

Таблица III.
Влияние различий между антигенами на результаты серологических исследований

| Исследования с использованием различных штаммов вируса | Чувствительность исследований на антитела, индуцированные введением вакцины или перенесенной в полевых условиях инфекцией | |
|--|---|---|
| | Вакцинация или инфицирование в полевых условиях, A1 | Вакцинация или инфицирование в полевых условиях, A2 |
| ВЯ A1 | +++ | + |
| ВЯ A2 | + | +++ |
| ВЯ A3 (пример) | ++ | + |

Таблица IV.

Перечень факторов, которые могут отразиться на надежности результатов серологических исследований, и возможные меры смягчения их воздействия

| Факторы | Меры смягчения |
|--|---|
| Различная реакция животных на вакцинацию. | Включение в исследования достаточного количества животных, чтобы оценить реакцию на вакцину и установить пороговые уровни для интерпретации результатов серологических анализов. |
| Различные результаты аналогичных серологических исследований в одной лаборатории и в разных лабораториях. | Стандартизация исследований за счет использования референтных сывороток и участия в межлабораторных квалификационных испытаниях. |
| Изменчивость результатов серологических исследований в связи с различиями в их антигенной специфичности в зависимости от используемых штаммов вируса и реагентов для определения антител (таблица III). | Выбор реагентов для диагностики в соответствии с вакцинными и полевыми штаммами. Либо использование референтной сыворотки для соответствующих штаммов вируса с целью калибровки исследований. |
| Изменчивость антигенных характеристик штаммов ВЯ, по причине которой вакцины, индуцирующей защитный иммунитет к вакцинному штамму, может оказаться недостаточно для защиты от полевого воздействия другого штамма. | Измерение реакции антител как на вакцинный штамм (вакцинные штаммы), так и на штамм(ы), от которого(ых) необходима защита, путем корректировки специфичности исследований; либо компенсация различий за счет использования референтных сывороток или информации, полученной при предыдущих исследованиях. |
| Изменчивость количества антител, необходимых для защиты от разных штаммов ВЯ. | Определение порогового уровня защиты на основе данных ранее проведенных испытаний на активность. |

Несмотря на простоту использования РНВ, это трудоемкий анализ, который должен проводиться квалифицированным персоналом в помещениях с высоким уровнем биозащиты. Т-ИФА может выполняться на простом оборудовании, предназначенном для исследования большого количества образцов; для работы с этим оборудованием высокая квалификация не требуется.

Таким образом, для применения абсолютно надежных, воспроизводимых методов серологической оценки вакцин необходимы значительные усилия, особенно если речь идет о большом количестве различных вакцинных и полевых штаммов (таблица IV).

Но страны, приступающие к борьбе с ящуром, которые не располагают оптимальными возможностями для отбора и тестирования вакцин и приобретают вакцины у поставщиков, предоставляющих ограниченные свидетельства пригодности вакцин, могут проводить полезные, хотя и менее точные серологические исследования.

3.2.2 Соотношение между реакцией иммунной системы на структурные белки и защитой

Количественное соотношение между защитой и иммунным ответом на SP некоторых вакцинных штаммов вируса устанавливается с помощью контрольного заражения привитых животных живым вирусом и сбора сыворотки через определенное время после вакцинации. Уровень антител в сыворотке, при котором обеспечивается защита, определяется с

помощью РНВ или Т-ИФА (3, 30, 35, 41), что позволяет регулярно использовать серологические исследования для определения эффективности вакцинации и уровня защитного иммунитета в привитых популяциях.

Например, в исследовании Barnett *et al.* (3) изучалось соотношение между титрами антител, измеренными с помощью РНВ, и защитой, обеспеченной в ходе испытания на активность вакцины методом контрольного заражения, проведенного в соответствии с положениями документа «Европейская фармакопея»; рассматривались шесть серотипов ВЯ. В таблице V обобщены результаты, полученные в ходе испытаний во Всемирной референтной лаборатории ФАО по ящуру с использованием штаммов серотипов О, А и Азия-1.

Еще одним примером является исследование Maradei *et al.* (30), в ходе которого была установлена

Таблица V. Сводная информация по титрам, соотносящимся с защитой, представленная в исследовании Barnett *et al.* (3)

| Серотип | Логарифм титра | | | |
|-----------|-----------------|--------------------------|-----|-----------------|
| | T ₅₀ | T ₅₀ (CI 95%) | | T ₉₅ |
| О | 1.6 | 1.1 | 1.7 | 2.1 |
| А | 1.4 | 1.3 | 1.6 | 2.1 |
| Азия-1 | 1.7 | 0.4 | 2.0 | 2.3 |
| Смешанный | 1.5 | 1.4 | 1.6 | 2.1 |

CI 95% – доверительный интервал 95%
T₅₀ – титр, который обеспечивает защиту животных с вероятностью 50%
T₉₅ – титр, при котором защита животных обеспечивается с вероятностью 95%
Примечание: вакцина, содержащая три PD50, должна обеспечивать защиту с вероятностью около 75% (21), а логарифм титра, соответствующий уровню T₇₅ для комбинации вышеуказанных трех серотипов, равен ~1,75.

Таблица VI.

Титр антител, определенный методом Т-ИФА, соответствующий ожидаемой защите в процентах 75%

| Вакцинный штамм | Титры антител, определенные методом Т-ИФА |
|------------------|---|
| A 24 Cruzeiro | 1.9 |
| A Argentina 2001 | 2.2 |
| O1 Campos | 2.1 |
| C3 Indaial | 2.2 |

корреляционная зависимость между титрами антител к SP (определенных методом Т-ИФА) и ОЗП (ожидаемой защитой в процентах) 75% для четырех вакцинных штаммов, используемых в Аргентине. Данные исследования представлены в таблице VI.

3.2.3 Иммуный ответ на неструктурные белки

Серологические исследования на антитела к неструктурным белкам вируса (исследования на NSP), могут использоваться для измерения иммунного ответа на инфекцию (не на вакцинацию) при условии, что использовались очищенные вакцины с пониженным содержанием NSP. Таким образом можно выявлять распространение вируса среди привитых животных. Мониторинг иммунитета в популяции позволяет исключить животных, у которых присутствуют антитела к NSP, и предотвратить передачу ими инфекции. Поскольку при повторной вакцинации вероятность выработки индуцированных вакциной антител к NSP возрастает, обследование на признаки наличия инфекции в популяции следует начинать с молодых животных, получивших небольшое количество доз вакцины. Пользователи вакцин могут самостоятельно проверить, в какой степени закупленные вакцины индуцируют появление антител к NSP, но, поскольку лишь у небольшой доли животных, привитых недостаточно очищенной вакциной, такая реакция наступает уже после первой дозы, необходимо проводить такие исследования на большом количестве животных и/или изучать реакцию на несколько доз (44).

3.3 Обследование небольшого количества животных для оценки качества вакцины

Если производитель вакцины не предоставляет информацию, необходимую для оценки соответствия предлагаемого продукта требованиям, изложенным

на рис. 1 выше, рекомендуется оценить ожидаемые характеристики вакцины путем исследования репрезентативных животных из целевой популяции. Оно должно проводиться до принятия окончательного решения о закупке вакцины. Простой и экономичный подход заключается в приобретении и вакцинации животных, отборе проб сыворотки на месте и их отправке в референтную лабораторию для измерения титров антител. В зависимости от того, есть ли на месте соответствующее оборудование, специалисты и финансовые средства, может быть принято решение проводить исследование в местном учреждении или в референтной лаборатории.

При этом можно руководствоваться следующим протоколом:

- вид – крупный рогатый скот;
- статус – у животных не должно быть ВЯ и антител к нему; они не должны быть привиты от ящура;
- возраст – от шести до девяти месяцев;
- пол – не имеет значения;
- количество – пять животных на каждую оцениваемую партию вакцины без бустерной дозы и пять – для оценки с бустерной дозой; по два контрольных животных, не подвергающихся вакцинации, на каждый эксперимент;
- метод идентификации – индивидуальная ушная бирка;
- эпиднадзор – ежедневно;
- содержание – животные должны содержаться на участке с низкой вероятностью воздействия возбудителя ящура; в хозяйстве должен быть обеспечен удовлетворительный уровень биобезопасности;
- кормление и питье – стандартный корм для крупного рогатого скота; вода без ограничений;
- обоснование используемой системы испытаний – целевой вид для вакцинации против ящура.

Если телята рождаются от зараженных или привитых коров, необходимо дождаться утраты материнских антител. Обычно это происходит по достижении телятами возраста шести месяцев, и до начала исследования следует проверить их на наличие антител к ящуру. Контрольные особи, не подлежащие вакцинации, должны содержаться вместе с привитыми и служить индикаторами для проверки места содержания животных на наличие вызываемой ВЯ инфекции в ходе эксперимента.

3.3.1 Протокол вакцинации и забор проб крови

Ниже приводится протокол забора крови, который позволит получить основную информацию о росте и падении уровня антител после вакцинации.

- До вакцинации – собрать от каждого животного по две пробирки коагулированной крови объемом 10 мл для получения сыворотки.
- День 0 – ввести животным в группах, подлежащих вакцинации, единичную дозу вакцины, в соответствии с указаниями на этикетке.
- День 5 после вакцинации – собрать от каждого животного по две пробирки коагулированной крови объемом 10 мл для получения сыворотки.
- День 14 после вакцинации – собрать от каждого животного по две пробирки коагулированной крови объемом 10 мл для получения сыворотки.
- День 28¹ после вакцинации – ввести животным в группе, подлежащей вакцинации, повторную (бустерную) единичную дозу вакцины, в соответствии с указаниями на этикетке. Собрать от каждого животного по две пробирки коагулированной крови объемом 10 мл для получения сыворотки.
- День 56 после первой вакцинации – собрать от каждого животного по две пробирки коагулированной крови объемом 10 мл для получения сыворотки.
- Необязательно – через шесть месяцев после вакцинации собрать от каждого животного по две пробирки коагулированной крови объемом 10 мл для получения сыворотки.

3.3.2 Анализ на антитела

- Для оценки прочности индуцированного вакциной иммунитета сыворотка крови привитых животных должна быть проверена на антитела к SP. Чтобы убедиться, что животные не были инфицированы ВЯ в ходе испытания, следует провести анализ сыворотки каждого из них на антитела к NSP.

1. При испытаниях на активность вакцины контрольное заражение может проводиться через 21 или 28 дней после вакцинации (обычно для водных вакцин через 21 дпв, а для масляных вакцин – через 28 дпв). Поэтому некоторые референтные лаборатории калибровали тесты так, чтобы оценивать защиту с использованием сывороток, собранных через 21, а не через 28 дпв, и точное время должно быть согласовано в ходе предварительных консультаций.

- Для проведения анализа на местах в странах, где проводятся испытания на животных, можно воспользоваться тестами, имеющимися в свободном доступе – такими как комплект для анализа на NSP ВЯ PrioCHECK и тесты производства компании Life Technologies (Карлсбад, Калифорния).
- Если страна, проводящая такие испытания, имеет возможность исследовать сыворотку с помощью таких серотип-специфичных тестов, как PrioCHECK, или тестов, предоставленных референтными лабораториями, такими как Т-ИФА, КТ-ИФА и РНВ, необходимо титровать сыворотки по вирусам всех серотипов, включенных в вакцину.
- При калибровке тестов для применения на месте следует также использовать контрольные сыворотки (предпочтительно с титром, который в ходе испытания на активность вакцины обеспечивал защиту животных с вероятностью 50%). Можно получить такие сыворотки в референтной лаборатории либо использовать при калибровке исследований и интерпретации их результатов сыворотки, предоставленные производителем, которые были получены в ходе промышленных испытаний соответствующей партии (при наличии таковых).
- Помимо этого, сыворотку (особенно взятую в дни 0, 5, 14 и 28²) можно направить для исследования на наличие соответствующих вакцинных и полевых штаммов в аккредитованную референтную лабораторию (рис. 2).

3.3.3 Интерпретация результатов

- До и после первой вакцинации (а также после ревакцинации в случае ее проведения) исследование на антитела к NSP должно дать отрицательные результаты.
- Уобоих контрольных животных должны отсутствовать антитела к NSP (если проводится исследование на антитела к SP, они тоже не должны быть выявлены).
- Сыворотка, взятая через пять дней после первой вакцинации, не должна содержать антител против SP; выявление таких антител свидетельствует об анамнестическом ответе и означает, что животные уже были инфицированы или привиты ранее.
- Результаты исследований в референтной лаборатории должны показать, индуцировала ли

2. См. сноску 1.

вакцина иммунный ответ, который может обеспечить защиту (см. рис. 3). Например, если РНВ выполняется во Всемирной референтной лаборатории по ящуре, средний титр антител от 1,2 до 1,6 (log10) по результатам РНВ или 2,0 и более (log10) по результатам исследования методом Т-ИФА (17) для образцов сыворотки крови, отобранных через 21 или 28 дпв, свидетельствует об удовлетворительной защитной реакции. Эти пороговые значения можно использовать при проведении РНВ по методикам, описанным ниже.

Результаты исследования на месте также показывают максимальный уровень защиты, на который можно рассчитывать при более широком использовании вакцины в полевых условиях. Количество животных, на которых проводится исследование по вышеуказанной

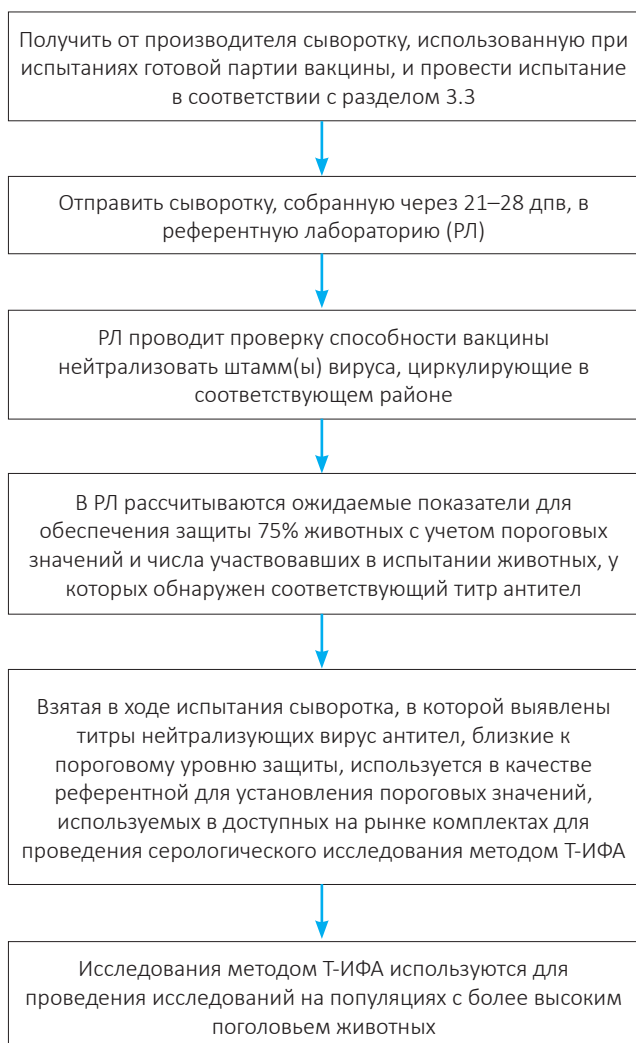


Рис. 2
Использование серологических исследований для установления пороговых значений с целью мониторинга индуцированного вакцинацией иммунитета.
ДПВ – дни после вакцинации.

Пяти животным была введена вакцина с применением вируса серотипа А; две контрольные особи вакцину не получали. Сыворотка, собранная через 21 день после вакцинации, была исследована в референтной лаборатории с использованием двух комплектов для исследования методом РНВ, в одном из которых содержался штамм вируса, гомологичный вакцинному (А1), а в другом – гетерологичный штамм (А2), который, по данным, циркулировал в регионе. Вероятность обеспечиваемой вакциной защиты от гомологичного и гетерологичного вирусов рассчитывалась, как показано ниже.

Таблица 1.
Сводная информация о титрах, коррелирующих с защитой, по данным исследования Barnett *et al.* (2003 год)

| Серотип | Логарифм титра | | | |
|---------|-----------------|--------------------------|-----------------|-------|
| | T ₅₀ | T ₅₀ (95% CI) | T ₉₅ | |
| A | 1.45 | 1.326 | 1.56 | 2.567 |

T₅₀ = титр, который обеспечивает защиту животных с вероятностью 50%
T₉₅ = титр, который обеспечивает защиту животных с вероятностью 95%
CI 95% = доверительный интервал 95%

Таблица 2.
Титры антител в организме отдельных животных через 21 день после вакцинации, оцененные методом РНВ с использованием гомологичного (А1) и гетерологичного (А2) штаммов вируса

| Идентификационный номер животного | Титр нейтрализующих антител | |
|-----------------------------------|-----------------------------|------|
| | A1 | A2 |
| 1 | 1.81 | 1.34 |
| 2 | 1.51 | 0.90 |
| 3 | 1.20 | 1.04 |
| 4 | 1.34 | 1.20 |
| 5 | 1.81 | 2.11 |

Таблица 3.
Средние титры (геометрическое среднее) и ожидаемая вероятность защиты, обеспечиваемой вакциной, определенные в ходе исследования с применением гомологичного (А1) и конкретного гетерологичного (А2) штаммов вируса

| Серотип | Титр нейтрализующих антител | Логарифм титра | Ожидаемая вероятность защиты | Коэффициент Р* |
|---------|-----------------------------|----------------|------------------------------|----------------|
| A1 | 1 in 34 | 1.53 | 0.73 | 0.125 |
| A2 | 1 in 21 | 1.32 | 0.48 | 0.529 |

*Коэффициент Р < 0,05 указывает на то, что доля животных, которых, как ожидается, можно защитить с помощью вакцины, гораздо выше 50%.

Рис. 3.
Пример интерпретации результатов испытания вакцины с целью определения уровня защиты, на который можно рассчитывать, исходя из уровня индуцированных антител.

методике, представляет собой абсолютный минимум, и более достоверную информацию можно получить, увеличив размер группы. В качестве альтернативы можно провести испытание на небольшом количестве животных в полевых условиях в соответствии с разделом 3.4.

3.4 Оценка иммунного ответа у привитых животных в полевых условиях

Этот метод предлагается использовать для исследования в полевых условиях после выбора вакцины, чтобы получить более точное представление о ее действии в группе животных, превышающей по размеру ту, в которой проводились испытания перед покупкой, описанные в разделе 3.3. Если предзакупочное испытание не требуется, с помощью полевого исследования можно решить некоторые из его задач (такие как калибровка серологического теста) уже после приобретения вакцины. Это долгосрочное исследование, в ходе которого отобранная группа животных подвергается вакцинации и находится под наблюдением в течение определенного периода времени.

В настоящем разделе приводится предлагаемый протокол (более подробная базовая статистическая информация представлена в Приложении 2).

Оценка имеет следующие цели:

- точно оценить долю животных, у которых через 28 дней после вакцинации сформируется титр антител к SP не ниже установленного уровня;
- точно оценить долю животных, у которых титр антител к SP не ниже установленного уровня сформируется через 56–168 дней после вакцинации;
- точно оценить диапазон иммунного ответа и средний иммунный ответ через 28, 56 и 168 дней (после первой вакцинации);
- определить, формируются ли у привитых животных в результате введения вакцины антитела к NSP.

В зависимости от имеющихся данных, эти исследования могут быть использованы для оценки защиты следующим образом:

- В случаях, когда у стран нет данных о корреляции серологической картины и уровня защиты, результаты

этих исследований (средние значения, распределение и доверительные интервалы 95% (CI 95%)) позволяют установить предварительные пороговые значения, которые будут использоваться в более широких серологических исследованиях.

- В случаях, когда страны располагают достаточным количеством данных для установления предварительных пороговых уровней (например, «с высоким уровнем защиты» и «с низким уровнем защиты»), основным ожидаемым результатом является доля животных в каждой из этих двух групп. Средние значения, а также распределение показателей и CI 95% позволяют уточнить пороговые уровни.
- Если в стране определено соотношение между титрами антител и защитой, результаты позволяют оценить ожидаемый уровень защиты животных, относящихся к вакцинированной популяции, в полевых условиях.

Для оценки иммунного ответа на вакцинацию необходимы источник животных с отрицательным результатом исследований на антитела к ящуру, а также помещения или фермы, где животные могут содержаться и находиться под наблюдением в условиях, минимизирующих риск инфицирования ВЯ.

В странах, где отмечается высокая заболеваемость ящуром (этапы 1 или 2 ППБЯ) и/или где широко применяется вакцинация, может быть сложно найти животных без антител к вирусу, образовавшихся в результате активной или пассивной (через молозиво) иммунизации. В таких ситуациях для поддержания низкой вероятности заражения ящуром в период мониторинга рекомендуется отбирать эпидемиологические группы (эпидгруппы) на основе информации об отсутствии воздействия ВЯ в предыдущие два года.

Для оценки иммунного ответа у вакцинированных животных в полевых условиях можно использовать следующий протокол:

- a) рекомендуемая ожидаемая доля животных, у которых сформируется конкретный уровень антител, в возрастной категории 6–12 месяцев – 85%;
- b) допустимая стандартная погрешность – 10%;
- c) доверительный интервал – 95%.

- С учетом вышеприведенных цифр для исследования необходимо отобрать 49 животных.

- Чтобы компенсировать возможное изъятие животных из групп, выявление животных, которые ранее подвергались воздействию вируса, и проблемы с

анализом проб, размер выборки следует увеличить до 55 особей.

- Необходимо отбирать животных в возрасте от 6 до 12 месяцев, у которых, по данным, отсутствуют антитела к ящуру (к NSP и SP вакцинных штаммов), методом простой случайной либо систематической случайной выборки.
- Чтобы количество животных достигло необходимого, следует выбрать для проведения испытания соответствующее количество эпидгрупп. Желательно, чтобы у отобранных эпидгрупп практически не было вероятности подвергнуться воздействию полевых штаммов вируса (т.е. чтобы за последние два года не выявлялся ящур), чтобы избежать объединения действия вакцины с воздействием полевого вируса.
- У каждого животного должен быть отдельный идентификационный номер.
- Забор проб крови следует производить в нулевой день (в момент первой вакцинации), а также через 28 дней (при введении бустерной дозы), 56 и 168 дней.
- В ходе анализа проб следует:
 - определить титры антител к SP штамма вируса, гомологичного вакцинному (на 0-й день антитела к ВЯ выявляться не должны). Рекомендуется также измерять титры антител к SP полевого штамма (полевых штаммов), чтобы оценить уровень защиты от циркулирующего вируса.
 - Выявить наличие NSP (антитела к NSP должны отсутствовать на протяжении всего испытания в полевых условиях).
- Рассчитать долю (и доверительный интервал) животных, у которых сформировались титры специфичных антител (или долю животных, у которых сформировался титр антител не ниже порогового уровня, считающегося защитным).

Рассчитать среднее значение титра специфичных антител в разные моменты времени. Оценка проведена успешно только в том случае, если на начальном этапе у животных отсутствуют антитела как к SP, так и к NSP. Выявленный в любой момент иммунный ответ на NSP указывает на возможную инфекцию или недостаточную чистоту используемой вакцины.

По результатам такого исследования должна быть получена информация:

- i) показывающая долю животных, у которых можно ожидать выработки определенного уровня антител после введения единичной дозы вакцины; ii) используемая для оценки

воздействия вспомогательной дозы и iii) позволяющая судить о длительности сохранения (и уровне) титров специфичных антител в долгосрочной перспективе. В сочетании с данными об охвате вакцинацией (если таковые имеются) ее можно использовать для оценки ожидаемой доли животных в популяции с определенным уровнем антител. Таким образом частично достигаются цели исследований, описанных в разделе 3.5, хотя в странах, эндемичных по ящуру, иммунный статус популяции формируется в результате текущих и предыдущих программ вакцинации, а также вследствие воздействия возбудителя ящура в полевых условиях, которому животные подвергались ранее. Кроме того, для выявления региональных различий в применении вакцины и индуцированном иммунитете необходимы более масштабные исследования на местах.

По данным о титрах в сыворотке крови в сравнении с конкретным уровнем антител (который считается защитным) также можно судить об эффективности вакцины, которая в этом случае соответствует доле животных, у которых индуцирован иммунный ответ не ниже защитного уровня.

Далеко не у всех стран есть возможность установить пороговое значение титра антител в крови для проведения различия между надежно и менее надежно защищенными животными (как это делается в странах Южной Америки). Однако некоторые страны могут располагать полученной от производителя вакцины или экспертов полезной информацией о том, какой уровень антител можно считать приемлемым. В таких обстоятельствах можно установить предварительные пороговые уровни с помощью количественной оценки среднего титра антител (и доверительного интервала 95%).

3.5 Поствакцинальный мониторинг для оценки иммунитета на уровне популяции

Общий иммунитет популяции – это доля (в процентах) животных, обладающих иммунитетом, во всей популяции, восприимчивой к ящуру, или по крайней мере в той ее части, которая является объектом для мероприятий по борьбе с этой болезнью. Он зависит от охвата вакцинацией и доли животных, у которых в результате вакцинации сформировался иммунный ответ, а кроме того, определяется другими факторами, под воздействием которых формируется иммунитет, а именно инфекцией, ранее проведенной вакцинацией или материнскими

антителами. В странах, приступающих к борьбе с ящуром, где инфекция все еще широко распространена, можно ожидать значительных уровней постинфекционного иммунитета (обычно 15–30% и выше), тогда как в странах, где в работе по ликвидации этой болезни уже достигнут определенный прогресс, постинфекционный иммунитет, как правило, не является значимым компонентом иммунитета популяции.

В разделах, посвященных охвату вакцинацией, подчеркивалось, насколько важна точность при разработке и интерпретации серологических исследований популяционного иммунитета, независимо от того, какие группы животных планируется включить в выборку – только привитые особи или всю популяцию. В примере, проиллюстрированном на рис. 4, популяция состоит из 30 голов крупного рогатого скота. Вакцинации подлежит подгруппа этой популяции, в которую входят 24 животных.

Двадцать из этих 24 животных получают вакцину, а в организме 14 из них содержится достаточное количество антител к ВЯ (коровы на фоне зеленого круга).

Эти антитела могут быть индуцированы вакцинацией либо инфекцией, и их происхождение можно определить, если провести тестирование как на SP, так и на NSP, так как при вакцинации должны появляться только антитела к SP, в то время как инфекцией индуцируются антитела как к SP, так и к NSP. Их появление в получившей вакцину популяции животных, не обладающих иммунитетом, может объясняться, например, следующими причинами:

- животные, подлежащие вакцинации, не были привиты, так как не находились в стойле во время кампании по иммунизации, были недостаточно приручены для вакцинации, находились на поздних сроках беременности либо владелец был настроен против вакцинации;
- животные не были привиты, так как не подлежали вакцинации (например, потому, что не достигли минимального возраста);
- животные были привиты, но иммунный ответ не возник – причины могут быть связаны с активностью вакцины, ее введением (слишком низкая дозировка, разлив вакцины), сроком хранения, холодовой цепью.

Некоторые причины исключения животных из числа привитых:

- недостаточное количество доз вакцины в наличии;
- противопоказания к вакцинации, например, слишком ранний возраст;

- новые животные, в пункте происхождения которых вакцинация не проводилась, например, импортированные.

Общий иммунитет целевой популяции (ОИП) – показатель, который позволяет наиболее точно определить, насколько легко вирус может распространяться и вызывать болезнь, в то время как иммунитет привитой популяции (ИПП) является полезным показателем реакции на вакцинацию и в сочетании с данными об охвате дает общее представление о качестве программы вакцинации.

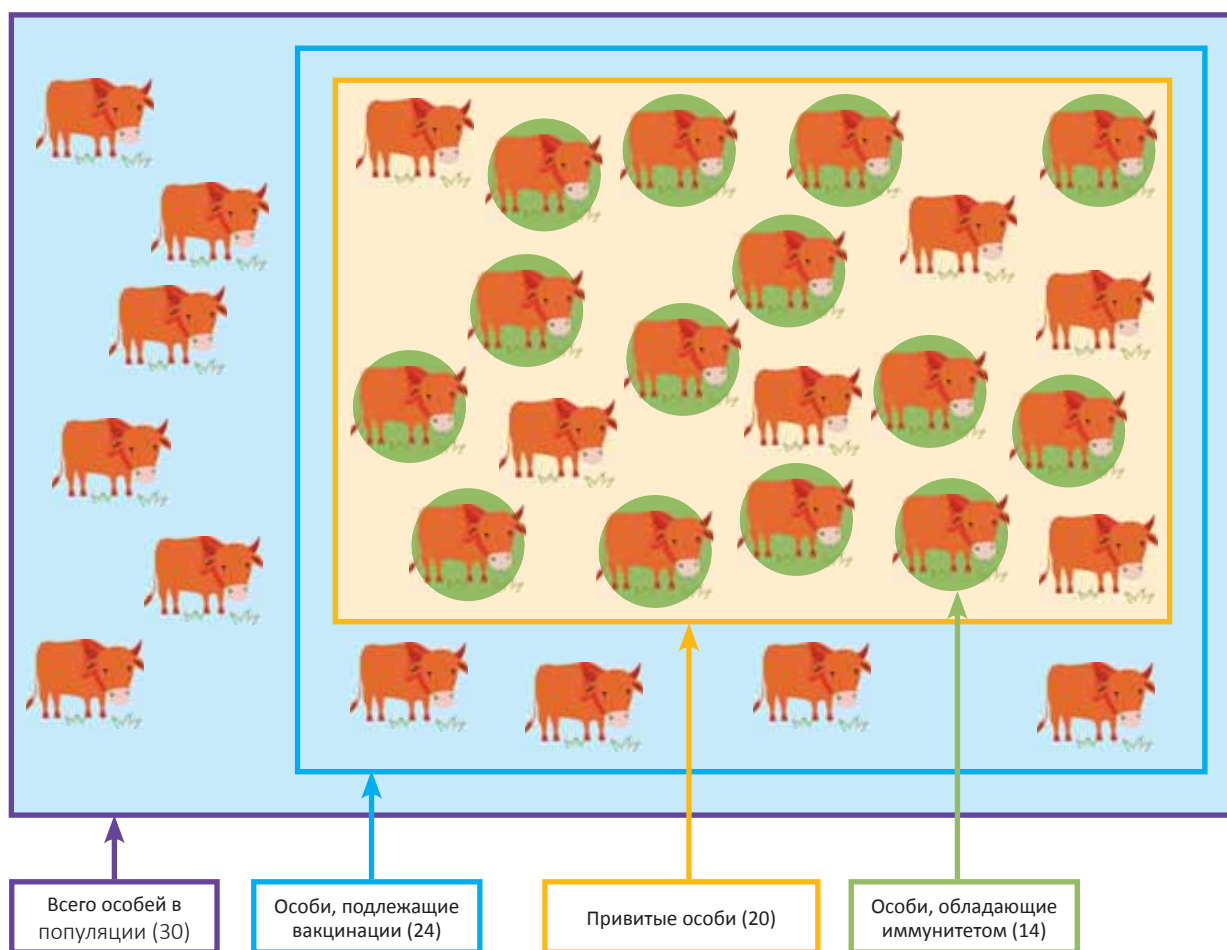
Как уже упоминалось, на популяционный иммунитет, сформированный в тот или иной момент времени с помощью программы вакцинации, могут влиять структура и динамика всей восприимчивой популяции, и если оборот стада в период между двумя кампаниями по вакцинации оказывается особенно высоким, то общий иммунитет может колебаться и уровень защиты может оказаться недостаточным для прерывания цепи передачи ВЯ (в случае его заноса).

Оценка популяционного иммунитета позволяет измерить как долю животных с определенным уровнем антител, так и их распределение. Наличие групп с низким уровнем антител может способствовать интродукции возбудителя болезни в популяцию и его распространению в ней, а также может указывать на то, что в определенных сельскохозяйственных системах (например, на крупных свиноводческих фермах, где вакцинация проводится на полунепрерывной основе), следует вводить вакцину по индивидуальной схеме. Определение таких групп высокого риска (ферм, деревень и т.д.) может быть полезным для понимания эпидемиологии болезни и совершенствования программы вакцинации.

Для оценки иммунного статуса популяции используются два основных подхода:

1. оценка иммунного статуса на уровне отдельных животных; и
2. оценка иммунного статуса на уровне эпидгруппы (например, стада или деревни).

Эти подходы различаются с точки зрения требований к методике, поэтому обычно применяется лишь один из них, а не оба. Оценивать иммунный статус на уровне отдельных животных рекомендуется при проведении вакцинации в странах, отвечающих требованиям для привязки к этапам 2 и 3 Плана поэтапной борьбы с ящуром (на которых, как ожидается, циркуляция ВЯ еще не прекращена), а оценка иммунного статуса на уровне эпидгрупп может быть рекомендована на следующих этапах ППБЯ, когда вероятность распространения вируса низка и страна приближается к достижению (или уже



Охват вакцинацией – 20 особей из 24 = **83%**

Процент особей, обладающих иммунитетом – 14 из 20 = **70%**

Процент привитых особей – 20 из 30 = **67%**

Доля обладающих иммунитетом особей в популяции в целом – 14 из 30 = **47%**

Плюс возможные осложнения в связи с иммунитетом, индуцированным инфекцией

Рис. 4.

Пример популяции, показывающий соотношение между входящими в нее непривитыми, привитыми и привитыми, но не обладающими иммунитетом животными

достигла) официального статуса свободной от ящура после вакцинации или без нее.

Какой бы подход ни был выбран, при проведении исследования применяется метод поперечных срезов со взятием проб в конкретный момент времени.

Подробные сведения об используемых в исследованиях статистических методах, а также примеры исследований приведены в Приложении 2. Оценивается доля особей с определенным уровнем антител (раздел 3.5.1) либо процент стад/эпидгрупп, в которых доля таких особей, как ожидается, превысит определенное пороговое значение, при котором данная группа будет считаться защищенной (раздел 3.5.2). Время взятия проб зависит от того, какую

информацию требуется получить. Если вакцинация проводится регулярно (каждые шесть месяцев), можно отбирать пробы по двум сценариям:

1. во время вакцинации (чтобы оценить иммунитет в начале кампании, а также иммунитет, сохранившийся после предыдущих кампаний); и
2. в определенный момент времени после вакцинации животных (при взятии образцов крови через один-три месяца после вакцинации можно оценить иммунитет в период, когда он достигает самого высокого уровня).

Чтобы отслеживать изменения иммунитета популяции, можно отбирать пробы в два разных момента времени.

Например, если это делается дважды – в день 0 (момент вакцинации), а затем через один-три месяца – анализ должен показать значительное повышение уровня иммунитета популяции. В этом случае необязательно брать пробы у одних и тех же животных в каждом из двух раундов.

Предлагаемый метод отличается от описанного в разделе 3.4 тем, что в данном случае оцениваются показатели отдельных животных независимо от их статуса вакцинации (т.е. измеряется ОИП). Теоретически пробы можно брать и у животных младше 6 месяцев, но на практике обычно оцениваются только две или три возрастные категории: 6–12 месяцев, 12–24 месяца и старше 24 месяцев. Решение о включении в выборку самых молодых животных зависит от задачи обследования и от того, предполагается ли с его помощью определить защитный уровень колостральных антител в организме животных и рассчитать оптимальный возраст для первичной вакцинации. Если одной из задач является оценка уровня иммунитета молодняка, не подлежащего вакцинации, необходимо обследовать четыре возрастные группы; в следующем разделе указаны рекомендуемые размеры выборки. Если обследование ограничивается возрастными группами, подлежащими вакцинации, из него исключаются животные в возрасте не старше шести месяцев; при этом размеры выборки в трех оцениваемых возрастных группах остаются неизменными.

Пороговые значения для определения уровня иммунной защиты по результатам серологических исследований можно установить несколькими методами. Они предназначены для решения разных задач, и для их применения требуются разные предварительные сведения. Большинство исследований можно проводить одним методом с дополнительным обследованием части собранной сыворотки с помощью других тестов. Конечная задача процесса заключается в обеспечении защиты от болезни в реальных условиях, и наиболее точно измерить ее уровень позволяет третий метод.

а) Демонстрация того, что вакцинация была настолько же эффективной в реальной ситуации, как и в контролируемых условиях, и животные были успешно привиты вакциной с полностью сохранными свойствами. В рамках этого подхода для определения контрольного значения ожидаемого иммунитета используется сыворотка крови, полученная в ходе контролируемых исследований (см. раздел 3.3.1). Она должна быть собрана по прошествии того же периода времени после вакцинации, что и сыворотка, используемая для обследования популяции. Независимо от того, каким методом определяются уровни антител к SP и какие штаммы вируса при этом используются, ожидается, что в полевых условиях будут получены аналогичные титры, что позволит подтвердить эффективность вакцинации.

б) Демонстрация того, что у получивших вакцину животных сформирован достаточно сильный иммунитет для их

защиты от воздействия штамма вируса, гомологичного вакцинному. Проводится тест на антитела к SP с использованием штамма, гомологичного вакцинному; показатели сравниваются с пороговым значением, определенным тестом на активность гомологичной вакцины, либо значением, установленным по результатам исследования калибровочной сыворотки или по опыту предыдущих исследований данным методом.

с) Демонстрация того, что у получивших вакцину животных сформирован достаточно сильный иммунитет для их защиты от воздействия штамма вируса, который может представлять угрозу. Применяется тест на антитела к SP с использованием циркулирующего на местном уровне вируса; и показатели сравниваются с пороговым значением, определенным с помощью теста на активность гетерологичной вакцины, либо с уровнем, установленным при исследовании калибровочной сыворотки или по опыту предыдущих исследований данным методом.

3.5.1 Поствакцинальный мониторинг с целью оценки популяционного иммунитета на уровне отдельных животных

а) Предлагается установить следующую ожидаемую долю животных с конкретным уровнем антител в следующих возрастных категориях:

- 0–6 месяцев: ожидаемая доля – 60%;
- 6–12 месяцев: ожидаемая доля – 70%;
- 12–24 месяца: ожидаемая доля – 80%;
- > 24 месяцев: ожидаемая доля – 90%.

б) Допустимая стандартная погрешность – 10%.

с) Доверительный интервал – 95%.

– Для подтверждения приведенных выше значений в каждой возрастной категории необходимо следующее количество эпидгрупп:

- возраст 0–6 месяцев – 26 эпидгрупп; 10 проб на группу (всего 260 проб);
- возраст 6–12 месяцев – 26 эпидгрупп; 7 проб на группу (всего 182 пробы);
- возраст 12–24 месяцев – 26 эпидгрупп; 4 пробы на группу (всего 104 пробы);
- возраст > 24 месяцев – 26 эпидгрупп; 2 пробы на группу (всего 52 пробы).

- В общей сложности для исследования потребуется не менее 598 образцов крови (если исключить из него животных в возрасте до шести месяцев, это число сократится до 338). Для компенсации возможного изъятия животных следует увеличить размер выборки на одну эпидгруппу.
- Выбор эпидгрупп зависит от схемы отбора:
 - при наличии достоверного списка эпидгрупп и информации о примерном количестве животных в каждой из них (и их распределении по четырем возрастным категориям) выборку эпидгрупп можно строить с вероятностью, пропорциональной размеру единиц (ВПР), при этом для каждой из четырех возрастных категорий, включаемых в выборку, ВПР может быть различной. Если первичные единицы выборки (ПЕВ) отбираются с помощью этой процедуры, то анализ проб можно проводить в порядке, описанном в Приложении 2 (пример II.a, вариант 1);
 - если доступен только достоверный перечень эпидгрупп, можно применять метод простой случайной выборки (ПСВ). Если ПЕВ отбираются таким образом, анализ проб можно проводить в соответствии с описанием в Приложении 2 (пример II.a, вариант 2).
- Животных каждой возрастной категории во всех эпидгруппах можно отбирать методом простой или систематической случайной выборки.
- Пробы крови собираются в установленном порядке (в момент вакцинации и/или в любое другое время).
- Пробы анализируются следующим образом:
 - Определяется процент животных с выявляемыми уровнями антител к SP штаммов, гомологичных вакцинному, и антител к NSP. Также рекомендуется измерять титры антител к SP полевого штамма (полевых штаммов), чтобы оценить уровень защиты от циркулирующего вируса.
- Определяются средние титры антител к SP.
- Рассчитывается уровень антител к SP и доверительный интервал для каждой возрастной категории.
 - Если эпидгруппы отбираются методом ВПР, следует использовать уравнения 13, 14 и 15 (в Приложении 2).
 - Если подборка формируется методом ПСВ, используются уравнения 16, 14 и 17

(в Приложении 2). Предлагаемая процедура основана на предположении, что животных можно прививать с возраста шести месяцев и что кампании планируется проводить каждые шесть месяцев. Животные в возрасте до шести месяцев обследуются с целью общей оценки иммунитета; по результатам их обследования можно оценить наличие материнских антител, а также влияние пассивного иммунитета на общий иммунитет популяции.

Проводится оценка того, достигнута ли в выборке предложенного размера ожидаемая доля животных с соответствующими параметрами (от 60% до 90%), при условии, что при проведении регулярной вакцинации доля животных, в чьем организме содержатся антитела к SP, должна постепенно увеличиваться с возрастом. Следует отметить, что, для того чтобы обеспечить соответствие положениям статистической теории об условиях непредвзятого суждения о параметрах, число первичных выборочных единиц, в которых берутся пробы, всегда должно превышать 25 эпидгрупп (13).

Эти цифры могут быть изменены (в порядке, описанном в Приложении 2). Например, если требуются более точные данные, допустимая погрешность может быть снижена до 5%; размер комплектуемых выборок при этом увеличивается. Основным ограничивающим фактором является то, что не у всех стран есть ресурсы, необходимые для проведения таких обследований. Метод построения эпидгрупп (ВПР или ПСВ) влияет на то, как оценивается доля особей, у которых исследование дало положительный результат (и соответствующий доверительный интервал) (подробнее об этом см. в Приложении 2).

3.5.2 Поствакцинальный мониторинг с целью оценки популяционного иммунитета на уровне стада

В странах, где основной целью вакцинации является снижение числа случаев ящура с клиническими проявлениями (эпидемиологическая ситуация 1, как правило, соответствующая этапу 2 ППБЯ), такой подход обычно не рекомендуется, так как ожидается, что у значительной доли животных будет выявлено наличие иммунитета вследствие воздействия полевого вируса в предшествующий период.

Тем не менее оценка иммунитета на уровне стада может оказаться полезной в случаях, когда ожидается, что положительные результаты серологического исследования в основном (если не исключительно) должны быть связаны с применением вакцины; соответственно данная методика подходит для стран,

где реализуется сценарий В (многие из которых достигли этапа 3 ППБЯ или даже перешли к следующим этапам), где проводятся мероприятия, непосредственно нацеленные на искоренение ящура, а также для стран, где реализуются сценарии С и D.

Цель заключается в оценке доли эпидгрупп с неудовлетворительными результатами вакцинации (ЭГНВ) (см. пример III.a в Приложении 2); то есть считается, что в эпидгруппе достигнуты «удовлетворительные результаты вакцинации», если в ней выявлена определенная доля животных с конкретным уровнем антител.

Чтобы оценить размер выборки в каждой соответствующей эпидгруппе, необходимо определить пороговый уровень; если доля эпидгруппы ниже этого уровня, группа считается незащищенной:

- a) предполагаемая доля ЭГНВ – 20%;
 - b) допустимая стандартная погрешность – 10%;
 - c) доверительный интервал – 95%;
 - d) целевое пороговое значение для определения эпидгруппы как ЭГНВ – доля животных с конкретным титром антител: i) в возрастной группе 6–12 месяцев – менее 60%; и ii) в возрастной группе 12–24 месяца – менее 70%;
 - e) вероятность выявления 0 особей с уровнем антител не ниже конкретного титра $\leq 0,05$ (в каждой из двух возрастных групп).
- Исходя из вышеуказанных целевых значений, необходимы 62 эпидгруппы, при этом в каждой эпидгруппе в выборке должно быть по три особи в возрасте 6–12 месяцев и по две особи в возрасте 12–24 месяцев.
 - Чтобы компенсировать возможное изъятие животных, которые ранее подвергались воздействию вируса, и проблемы с анализом проб, размер выборки следует увеличить до 70 групп.
 - Количество эпидгрупп определяется методом ПСВ.
 - Животных каждой возрастной категории для всех эпидгрупп можно отбирать методом простой или систематической случайной выборки.
 - Пробы крови собираются в установленном порядке (в момент вакцинации и/или в любое другое время).

- В ходе анализа проб следует:
 - определить титр антител к SP штаммов гомологичных вакцин. Также рекомендуется измерять титры антител к SP полевого штамма (полевых штаммов), чтобы оценить уровень защиты от циркулирующего вируса. Определить наличие NSP (при этом следует исключить все эпидгруппы, в которых результаты анализов указывают на вероятность наличия инфекции);
 - отдельная эпидгруппа классифицируется как ЭГНВ, если ни у одной из трех особей в возрасте от 6 до 12 месяцев или ни у одной из двух особей в возрасте от 12 до 24 месяцев, у которых отбирались пробы, не обнаружено антител к SP.
- Вычислить долю ЭГНВ и соответствующий доверительный интервал:
 - для этого используются уравнения 3 и 4 (см. Приложение 2).

Важно подчеркнуть, что в выборку могут включаться только возрастные группы, подлежащие вакцинации, и признание отдельного стада ЭГНВ должно основываться на данных именно по этим возрастным группам. Соответственно, данный подход не позволяет получить информацию об общем уровне иммунитета в стадах.

Объем выборки, указанный в приведенном выше примере, может быть изменен и скорректирован с учетом местных условий и в зависимости от того, какие возрастные группы считаются наиболее надежным источником информации. Основное преимущество этого подхода заключается в том, что для его реализации нужно значительно меньше элементов, чем при использовании методики, описанной в разделе 3.5.1; кроме того, в данном случае упрощаются структура и анализ исследования.

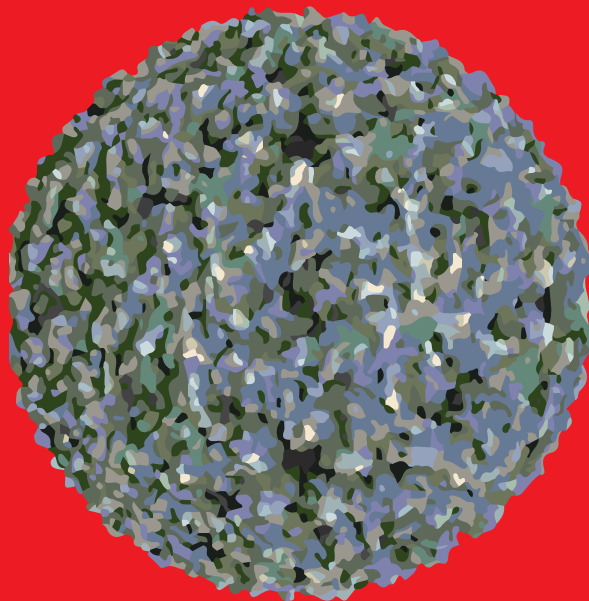
3.6 Контрольный список для поствакцинального мониторинга иммунитета

- Получить подтверждение эффективности вакцины и, по возможности, взятые после вакцинации пробы сыворотки, использованные производителем в ходе тестов вакцины на активность и ее аттестационных испытаний.

- Установить пороговые уровни для серологических исследований с учетом влияния изменчивости иммунного ответа животных, воспроизводимости тестов и антигенных свойств вакцин, полевых и тестовых вирусов.
 - До закупки провести исследование индуцированного вакциной иммунитета на небольшой группе местных животных, а после вакцинации – на группе животных в полевых условиях.
 - Проводить мониторинг популяционного иммунитета в регионе и в более широких масштабах, чтобы определить, была ли вакцинация проведена надлежащим образом и можно ли рассчитывать на выработку защитного иммунитета.
-

ГЛАВА 4.

МОНИТОРИНГ ВОЗДЕЙСТВИЯ ВАКЦИНАЦИИ И ДРУГИЕ МЕРЫ КОНТРОЛЯ



4.1 Введение

Результаты серологических исследований иммунитета, описанные в главе 3, не позволяют получить прямое подтверждение достижения цели, которая преследовалась при проведении программы вакцинации (т.е. борьба с ящуром), поэтому важно также контролировать возникновение вспышек ящура и/или случаев заражения этой болезнью. Однако, поскольку заболеваемость ящуром носит преимущественно эпизодический характер и за волнами распространения инфекции следуют периоды покоя, отсутствие вспышек нельзя рассматривать как гарантию эффективности программы вакцинации. Следовательно, необходим мониторинг как иммунитета, так и вспышек ящура/распространения инфекции.

В большинстве случаев программа вакцинации является одним из элементов общей программы, и, следовательно, может оказаться невозможным оценить эффект вакцинации от воздействия других мер контроля.

Механизм профилактики заноса вируса и возникновения вторичных вспышек, как правило, включает регулирование передвижения животных, другие зоосанитарные меры и санитарный убой (рис. 5), а вакцинация может использоваться либо как мера реагирования (экстренная вакцинация), либо как профилактическая мера, направленная на смягчение воздействия ВЯ в случае его заноса в целевые районы или сельскохозяйственные системы.

Таким образом, при оценке эффективности программы борьбы с ящуром рассматривается комбинированное воздействие вакцинации (если она используется) и дополнительных мер.



Рис. 5.
Элементы борьбы с ящуром

4.2 Эффективность и действенность вакцины

Эффективность вакцины – показатель того, насколько надежно вакцина защищает животное от того или иного неблагоприятного исхода, например, болезни, размножения вируса, его передачи или выделения; этот параметр оценивают путем испытаний в контролируемых условиях, позволяющих подробно описать условия вакцинации и контрольного заражения. В качестве примера можно привести описанное в Наземном руководстве испытание на активность вакцины для крупного рогатого скота, в котором результатом, измеряемым после иммунизации в предписанном режиме и контрольного заражения, является генерализация вирусной инфекции после введения вакцины в язык, приводящая к появлению везикул на конечностях (44). Этот показатель дает представление о качестве вакцины.

Помимо описанного выше метода, для измерения эффективности вакцины могут применяться рандомизированные контролируемые испытания (РКИ) в контролируемых полевых условиях. В таком случае эффективность вакцины определяется как уровень снижения заболеваемости/случаев заражения в вакцинированной популяции по сравнению с контрольной популяцией, в которой используется плацебо.

Эффективность вакцины иногда путают с ее действенностью, которая является показателем того, насколько качественно программа вакцинации обеспечивает защиту животных в поле (26). Действенность вакцины – это уровень защиты от конкретного неблагоприятного исхода, обычно болезни или заражения, который определяют сравнением между частотой наступления такого исхода у привитых и непривитых особей в одной и той же популяции. Этот показатель зависит не только от исходного (собственного) качества вакцины, поставляемой производителем, но и от внешних факторов, таких как условия хранения и распределения вакцины, подбор вакцины, график вакцинации и (косвенно) охват вакцинацией.

Одна из причин, по которой термины «эффективность» и «действенность» в применении к вакцинам иногда неверно используют как взаимозаменяемые, может заключаться в том, что оба эти свойства могут быть оценены с использованием одного и того же уравнения:

$$VE = (R_U - R_V) / R_U \quad (\text{уравнение 1}),$$

где R_U – риск заболевания или уровень заболеваемости в непривитой популяции, а R_V – уровень заболеваемости среди привитых животных.

Это взаимосвязанные понятия, но между ними следует проводить различие, поскольку для их оценки используются разные подходы: (i) эффективность вакцины оценивается с помощью РКИ; (ii) ее действенность определяется посредством исследований по результатам наблюдений в полевых условиях либо (иногда) полевых испытаний в стандартных для программы условиях. Во избежание смешения этих понятий аббревиатура VE в данном документе расшифровывается как «действенность вакцины», при этом формула уравнения 1 изменяется следующим образом:

$$VE = 1 - (R_V / R_U) \quad (\text{уравнение 2}),$$

а результат расчетов выражается в процентах.

На этапах 2 и 3 ППБЯ применяются меры борьбы с болезнью, однако сама болезнь/инфекция не ликвидирована. На этапе 2 вакцинация может быть единственной применяемой мерой (страна может считать цель обеспечить благополучие по ящурю недостижимой, но стремиться сбалансировать экономические издержки болезни и затраты на вакцинацию), тогда как переход на этап 3 означает, что решено продвигаться к достижению статуса благополучия по ящурю и будет проводиться более целенаправленная политика с целью его искоренения.

Действенность вакцины следует измерять именно на этапах 2 или 3 реализации ППБЯ (когда в странах еще сохраняется вероятность вспышек ящура); это позволит обеспечить ожидаемую защищенность в полевых условиях.

4.3 Расследование вспышек среди привитых животных

Одним из важных аспектов мониторинга результативности вакцинации является тщательное

расследование вспышек среди привитых животных, которые, как ожидалось, должны быть защищены от болезни. Результаты расследований следует рассматривать в контексте общей программы мониторинга, описанной в главах 2 и 3, чтобы выяснить, мог ли сбой быть вызван воздействием конкретных факторов на месте или же он связан с более масштабной проблемой в программе вакцинации. Рекомендуется применить системный подход и проверить все этапы, на которых могли возникнуть проблемы, связанные с качеством и пригодностью самой вакцины, ее хранением, доставкой и введением, охватом вакцинацией, индуцированным иммунитетом и особенностями испытания контрольным заражением, которые могли оказаться неразрешимыми из-за инфекционной нагрузки, длительного периода после вакцинации либо изменения фенотипа антигенов (рис. 6).

Крайне важно учитывать, какой период времени прошел с момента вспышки до вакцинации, поскольку иммунитет развивается постепенно, а затем ослабевает. На рис. 7 показана схема принятия решений по этому аспекту расследования. В Приложении 4 представлена методика с использованием данных, собранных в ходе расследований вспышек, разработанная на основе опыта ретроспективных исследований вспышек в Турции (27).

4.4 Результативность программы борьбы с ящуром

Как уже упоминалось, программа борьбы с ящуром (которая может включать вакцинацию) должна разрабатываться и осуществляться с определенной целью, с учетом статуса страны или зоны. В данном разделе для определения стратегических целей программы борьбы с болезнью используются категории, которые в главе 3 применялись для определения целевых показателей оценки иммунитета. Они представлены в таблице VII.

4.5 Мониторинг

Мониторинг – это организационный процесс, в рамках которого показатели эффективности используются для демонстрации того, что во время или по завершении программы вакцинации достигаются ожидаемые результаты.

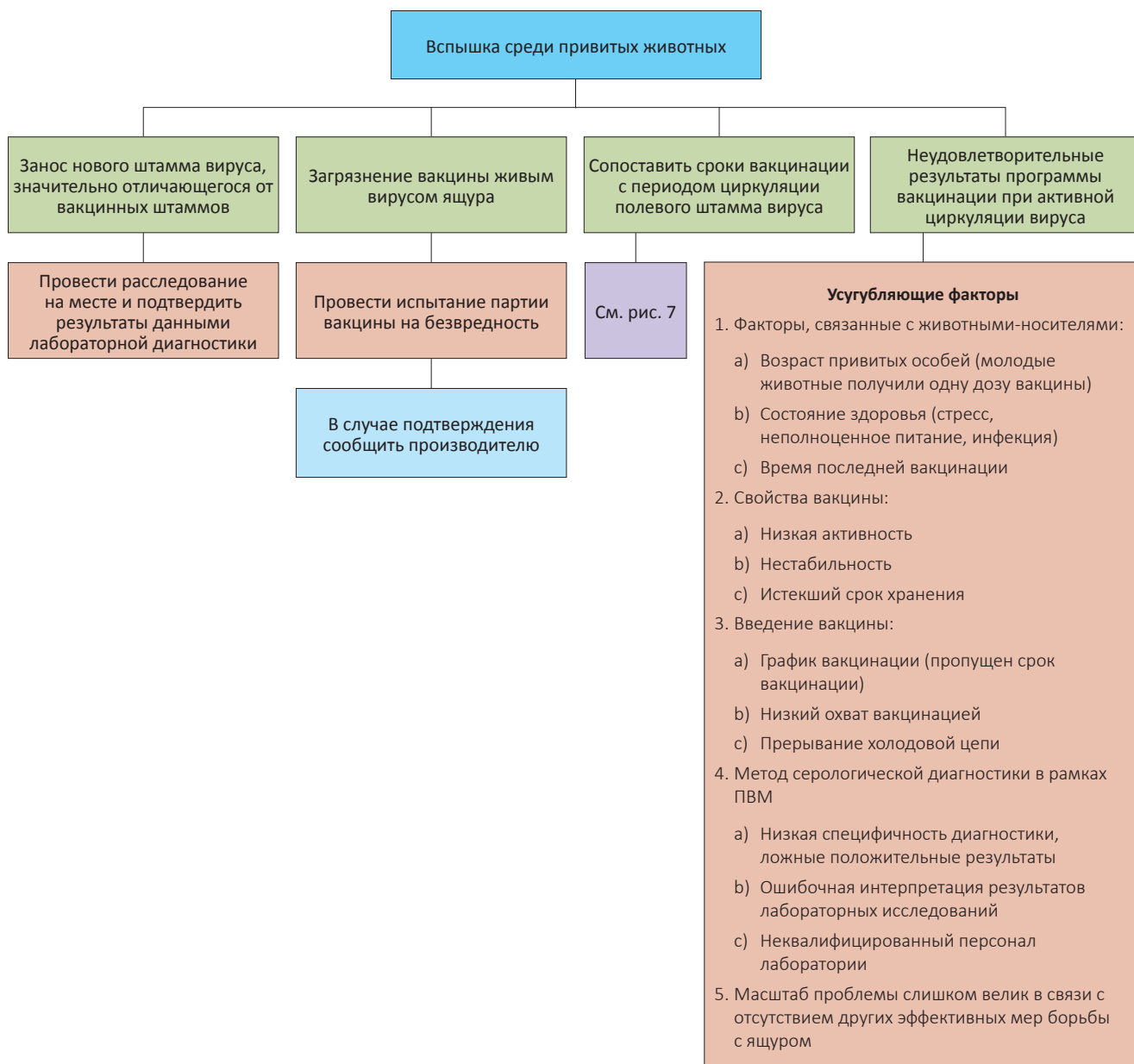


Рис. 6. Расследование вспышек болезни – соображения и факторы, которые необходимо учитывать

Для разработки системы мониторинга необходимо сформулировать показатели результативности вторичных профилактических мер по одному или нескольким из следующих аспектов:

- ожидаемая степень сокращения заболеваемости или циркуляции вируса;
- приемлемый уровень заболеваемости, ниже которого программа считается реализованной успешно;

– отсутствие болезни или циркуляции.

Решения по этим показателям обычно принимаются после консультаций с заинтересованными сторонами из государственного и частного секторов до начала осуществления программ. Важно устанавливать достижимые цели, которые должны формулироваться так, чтобы обеспечить постоянную поддержку заинтересованных сторон.

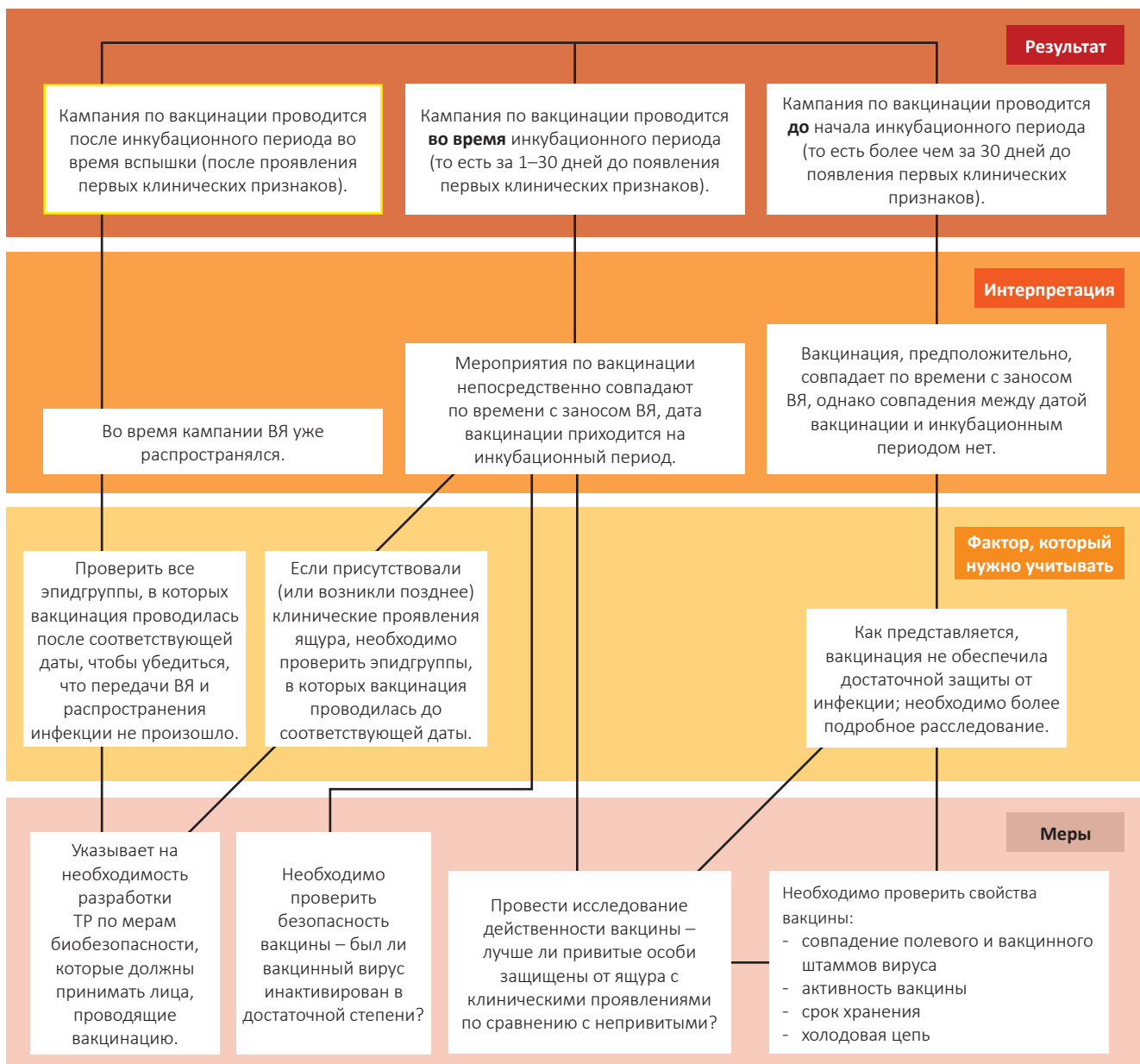


Рис. 7. Расследование вспышки болезни. Сопоставление сроков кампании по вакцинации и инкубационного периода болезни во время вспышки
ТР – технологический регламент

4.6 Положение в начале осуществления программ

Как уже отмечалось, целью кампании по вакцинации против ящура может быть снижение числа случаев ящура с клиническими проявлениями, ликвидация инфекции ящура или избавление от ящура. С самого начала намечаются определенные результаты, к которым нужно стремиться в работе по достижению каждой из этих стратегических целей.

Чтобы обеспечить ясность и получить исходную информацию до начала реализации программы борьбы с ящуром, важно, чтобы лица, ответственные за ее осуществление и/или планирующие проводить ее мониторинг, оценили, были ли достигнуты результаты, намеченные на начальном этапе. В соответствии с международными стандартами, в настоящем Руководстве используются определения понятий «случай заражения ящуром», «заражение» и «циркуляция ВЯ», сформулированные в Наземном кодексе (врезки 1–3).

Врезка 1 **Случай заражения ящуром (глава 8.6.1 Наземного кодекса МЭБ)**

Под "случаем" понимается животное, зараженное вирусом ящура.

Таблица VII.
Стратегическая цель программы борьбы с ящуром и показатели эффективности

| Категория | Стратегическая цель программы | Положение в начале осуществления программы | | | Ожидаемый результат | Критерий эффективности (см. п. 4.4 ниже) | Примечания (см. п. 4.5 ниже) |
|-----------|---|--|---|---|--|---|---|
| | | Циркуляция вируса | Статус, присвоенный МЭБ | Этап ППБЯ | | | |
| A | Сократить число случаев ящура с клиническими проявлениями | Имеет место (на что указывают случаи или вспышки болезни) | Благополучие не достигнуто | Как правило, 2 | Снижение заболеваемости | Снижение заболеваемости до приемлемого уровня (установленного соответствующими сторонами) | Показатель «приемлемый уровень заболеваемости» можно использовать, если неизвестен исходный уровень до начала реализации программы |
| B | Прекращение циркуляции ВЯ | Имеет место (о случаях болезни сообщается не всегда); может отсутствовать | Благополучие не достигнуто | Как правило, 3 | Сокращение циркуляции вируса | Сокращение циркуляции ВЯ до нуля или до уровня ниже приемлемого (установленного соответствующими сторонами) | Показатель «приемлемый уровень циркуляции» можно использовать, если неизвестен исходный уровень до начала реализации программы |
| C | Поддержание статуса «благополучие после вакцинации» | Отсутствует; подтверждение отсутствия принято МЭБ | Благополучие после вакцинации | Преимущественно 4 и 5 | Достаточное количество данных для сохранения благополучного статуса. Циркуляция вируса не выявляется | Выполнение требований <i>Наземного кодекса</i> с целью сохранения статуса | Вакцинация проводится на том основании, что при заносе вируса на территорию, признанную благополучной, его воздействие окажется слабее, чем в отсутствие вакцинации |
| D | Восстановление благополучия после заноса вируса (экстренная вакцинация) | Имеет место (вспышки вследствие заноса в благополучную по ящурю страну или зону) | Временное лишение статуса «благополучие по ящурю» | Подразумевается, что страна находилась на этапе 4 или 5 | Данных достаточно для подтверждения отсутствия циркуляции вируса | Выполнение требований <i>Наземного кодекса</i> (торговыми партнерами) с целью восстановления статуса | |

| Врезка 2 | Заражение ВЯ (глава 8.6.1 <i>Наземного кодекса</i> МЭБ) |
|---|---|
| <ol style="list-style-type: none"> Выделение вируса ящура (ВЯ) и его идентификация как такового в организме животного или пробе, взятой у этого животного; либо Выявление антигена к вирусу или рибонуклеиновой кислоты (РНК), характерной для одного или нескольких серотипов ВЯ, в пробах, взятых у выявления антигена к вирусу или рибонуклеиновой кислоты (РНК), характерной для одного или нескольких серотипов ВЯ, в пробах, взятых у одного или нескольких животных, имеющих клинические | |

признаки, характерные для ящура, или не имеющих таких признаков, либо эпизоотически связанных с подтвержденной или подозреваемой вспышкой ящура, или в отношении которых имеются основания подозревать предыдущую связь или контакт с ВЯ; или

- Выявление антител к структурным или неструктурным белкам ВЯ, возникновение которых не связано с вакцинацией, в организме одного или нескольких животных, у которых присутствуют клинические признаки, характерные для ящура, или которые эпизоотически связаны с подтвержденным случаем ящура.

Врезка 3

Циркуляция ВЯ (глава 8.6.42 Наземного кодекса МЭБ)

Согласно *Наземному кодексу* МЭБ, циркуляция вируса означает передачу ВЯ, подтверждающуюся клиническими признаками, данными серологических исследований или изоляцией вируса.

4.7

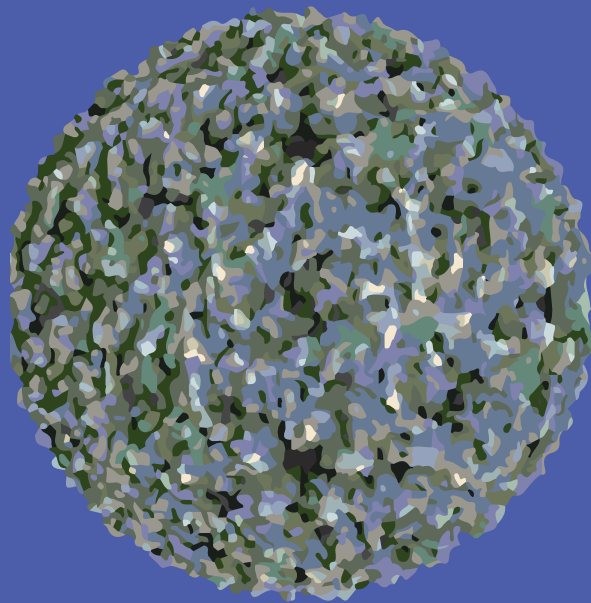
Ожидаемые результаты

Ожидаемые результаты программ борьбы с ящуром, перечисленные в пунктах A–D таблицы 4.1 Наземного кодекса, определяются по одному или нескольким из следующих параметров:

- *Сокращение* случаев болезни или заражения ВЯ.
- Число случаев болезни или заражения ВЯ достигло уровня *ниже определенного целевого значения*.
- Данные указывают на *отсутствие* случаев болезни или заражения ВЯ.

Общий подход к мониторингу программы борьбы с ящуром предполагает широкое использование результатов эпидемиологических полевых наблюдений, которые не рассматриваются в настоящем Руководстве. Рекомендации по подготовке таких исследований содержатся во многих пособиях по эпидемиологии.

БИБЛИОГРАФИЯ

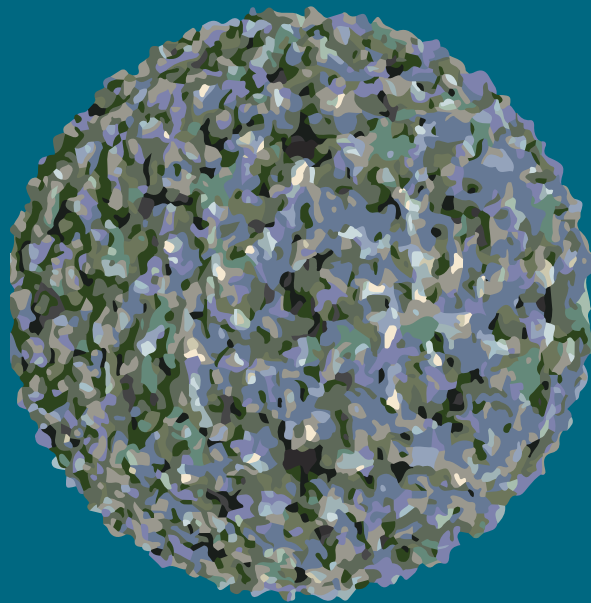


1. Alexandersen S., Zhang Z., Donaldson A.I. & Garland A.J.M. (2003). – The pathogenesis and diagnosis of foot-and-mouth disease. *J. comp. Pathol.*, **129**, 1–36. doi: 10.1016/S0021-9975(03)00041-0.
2. Armitage P. (1971). – Statistical methods in medical research. Blackwell Scientific Publications, Oxford, United Kingdom.
3. Barnett P.V., Statham R.J., Vosloo W. & Haydon D.T. (2003). – Foot-and-mouth disease vaccine potency testing: determination and statistical validation of a model using a serological approach. *Vaccine*, **21**, 3240–3248. doi: 10.1016/S0264-410X(03)00219-6.
4. Barteling S.J., Yadin H. & Suttmoller P. (2004). – Discussion paper on guidelines for control of Foot-and-Mouth Disease (FMD) vaccine quality and performance in the field. Опубликовано по адресу: www.fao.org/ag/againfo/commissions/docs/greece04/App19.pdf.
5. Bennett S., Woods T., Liyanage W.M. & Smith D.L. (1991). – A simplified general method for cluster sample surveys of health in developing countries. *World Health Stat. Q.*, **44**, 98–106.
6. Brocchi E., De Simone F., Bugnetti M., Gamba D. & Capucci L. (1990). – Application of a monoclonal antibody based competition ELISA to the measurement of anti-FMDV antibodies in animal sera. Report of the European Commission for the Control of Foot-and-Mouth Disease (Session of the Research Group of the Standing Technical Committee), Lindholm, Denmark, Appendix 14. FAO, Rome, Italy.
7. Burton A., Monasch R., Lautenbach B., Gacic-Dobo M., Neill M., Karimov B., Lara Wolfson R., Jones G. & Birmingham M. (2009). – WHO and UNICEF estimates of national infant immunization coverage: methods and processes. *Bull. World Health Organ.*, **87**, 535–541. doi: 10.2471/BLT.08.053819.
8. Chen R.T. & Orenstein W.A. (1996). – Epidemiologic methods in immunization programmes. *Epidemiol. Rev.*, **18**, 99–117. doi: 10.1093/oxfordjournals.epirev.a017931.
9. Chénard G., Miedema K., Moonen P., Schrijver R.S. & Dekker A. (2003). – A solid-phase blocking ELISA for detection of type O foot-and-mouth disease virus antibodies suitable for mass serology. *J. virol. Methods*, **107**, 89–98. doi: 10.1016/S0166-0934(02)00196-9.
10. Cochran W.G. (1977). – Sampling techniques, 3rd Ed. Wiley, New York.
11. Doel T.R. (1999). – Optimisation of the immuneresponse to FMD vaccines. *Vaccine*, **17**, 1767–1771. doi: 10.1016/j.vaccine.2009.08.039.
12. Estrada C., Perez A.M. & Thurmond M.C. (2008). – Herd reproduction ratio and time-space analysis of a foot-and-mouth disease epidemic in Peru in 2004. *Transbound. emerg. Dis.*, **55**, 284–292. doi: 10.1111/j.1865-1682.2008.01023.x.
13. Farid M.N. & Frerichs R.R. (2007). – Survey version 2.0. Department of Epidemiology, University of California (UCLA). См.: www.ph.ucla.edu/epi/programs/csurvey2_manual.pdf.
14. Fleiss J.L. (1981). – Statistical methods for rates and proportions, 2nd Ed. John Wiley & Sons, Chichester, United Kingdom.
15. Продовольственная и сельскохозяйственная организация Объединенных Наций (ФАО). 2012 год. План поэтапной борьбы с ящуrom: принципы, описание этапов и стандартов. См.: http://www.fao.org/fileadmin/user_upload/eufmd/docs/PCP/RUS-PCP-updated.pdf.
16. Garland A.J. (1999). – Vital elements for the successful control of foot-and-mouth disease by vaccination. *Vaccine*, **17**, 1760–1766.
17. Hamblin C., Kitching R.P., Donaldson A.L., Crowther J.R. & Barnett I.T.R. (1987). – Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for the detection of antibodies against foot- and-mouth disease virus. 3. Evaluation after infection and vaccination. *Epidemiol. Infect.*, **99**, 733–744. doi: 10.1017/S0950268800066590.
18. Haydon D.T., Woolhouse M.E.J. & Kitching R.P. (1997). – An analysis of foot and mouth disease epidemics in the UK. *IMA J. math. appl. Med. Biol.*, **14**, 1–9. doi: 10.1093/imammb/14.1.1.
19. Hayes R.J. & Bennett S. (1999). – Simple sample size calculation for cluster randomized trials. *Int. J. Epidemiol.*, **28**, 319–326. doi: 10.1093/ije/28.2.319.
20. Henderson R.H. & Sundaresan T. (1982). – Cluster sampling to assess immunization coverage: a review of experience with a simplified sampling method. *Bull. World Health Organ.*, **60**, 253–260.

21. Jamal S.M., Bouma A., van den Broek J., Stegeman A., Chenard G. & Dekker A. (2008). – Foot-and-mouth disease vaccine potency testing: the influence of serotype, type of adjuvant, valency, fractionation method, and virus culture on the dose-response curve in cattle. *Vaccine*, **26**, 6317–6321. doi: 10.1016/j.vaccine.2008.09.021.
22. Jamal S.M., Shah S.I., Ali Q., Mehmood A., Afzal M. & Dekker A. (2013). – Proper quality control of formulated foot- and-mouth disease vaccines in countries with prophylactic vaccination is necessary. *Transbound. emerg. Dis.*, **61**, 483–489. doi: 10.1111/tbed.12051.
23. Keeling M.J., Woolhouse M.E.J., Shaw D.J., Matthews L., Chase-Topping M., Haydon D.T., Cornell S.J., Kappey J., Wilesmith J. & Grenfell B.T. (2001). – Dynamics of the 2001 UK foot and mouth epidemic: stochastic dispersal in a heterogeneous landscape. *Science*, **294** (5543), 813–817. doi: 10.1126/science.1065973.
24. Kitching R.P. & Salt J.S. (1995). – The interference by maternally-derived antibody with active immunization of farm animals against foot-and-mouth disease. *Br. vet. J.*, **151**, 379–389. doi: 10.1016/S0007-1935(95)80127-8.
25. Kish L. (1965). – Survey sampling. Wiley, New York.
26. Knight-Jones T.J., Edmond K., Gubbins S. & Paton D.J. (2014a). – Veterinary and human vaccine evaluation methods. *Proc. Biol. Sci.*, **281** (1784): 20132839. doi: 10.1098/rspb.2013.2839.. PMID: 24741009.
27. Knight-Jones T.J., Bulut A.N., Gubbins S., Stärk K.D., Pfeiffer D.U., Sumption K.J. & Paton D.J. (2014b). Retrospective evaluation of foot-and-mouth disease vaccine effectiveness in Turkey. *Vaccine*, **32** (16), 1848–1855. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.01.071.
28. Knight-Jones T.J., Gubbins S., Bulut A.N., Stärk K.D., Pfeiffer D.U., Sumption K.J. & Paton D.J. (2016). – Mass vaccination, immunity and coverage: modelling population protection against foot-and-mouth disease in Turkish cattle. *Sci. Rep.*, **6**, 22121. doi: 10.1038/srep22121.
29. Mackay D., Davidson F. & Rendle T. (1996). – FAO Phase XIV – Standardisation for FMD antibody detection ELISA. In European Commission for Control of Foot-and-mouth Disease, Session of the Research Group of the Standing Technical Committee, 2–6 September Kibbutz Ma'ale Hachamisha, Israel.
30. Maradei E., La Torre J., Robiolo B., Esteves J., Seki C., Pedemonte A., Iglesias M., D'Aloia R. & Mattion N. (2008). – Updating of the correlation between IpELISA titers and protection from virus challenge for the assessment of the potency of polyvalent aphthovirus vaccines in Argentina. *Vaccine*, **26** (51), 6577–6586. doi: 10.1016/j.vaccine.2008.09.033.
31. Nicholls M.J., Rweyemamu M.M., Okeke E.N., Shidali N.N. & Lamorde A.G. (1983). – The control of foot and mouth disease by vaccination. Considerations for Nigeria. *Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz.*, **2** (3), 771–780.
32. Nicholls M.J., Black L., Rweyemamu M.M., Genovese J., Ferrari R., Hammant C.A., de Silva E. & Umehara O. (1984). – The effect of maternally derived antibodies on the response of calves to vaccination against foot and mouth disease. *J. Hyg. (Camb.)*, **92**, 105–116. doi: 10.1017/S0022172400064081.
33. Orenstein W.A., Bernier R.H. & Hinman A.R. (1988). – Assessing vaccine efficacy in the field. Further observations. *Epidemiol. Rev.*, **10**, 212–241.
34. Paton D.J., Valarcher J.F., Bergmann I., Matlho O.G., Zakharov V.M., Palma E.L. & Thomson G.R. (2005). – Selection of foot and mouth disease vaccine strains – a review. *Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz.*, **24** (3), 981–93.
35. Pay T.W.F. (1984). – Factors influencing the performance of foot-and-mouth disease vaccines under field conditions. Academic Press, Orlando, Florida.
36. Pay T.W.F. & Hingley P.J. (1992). – Foot and mouth disease vaccine potency tests in cattle: the interrelationship of antigen dose, serum neutralizing antibody response and protection from challenge. *Vaccine*, **10**, 699–706. doi: 10.1016/0264-410X(92)90092-X.
37. Robiolo B., La Torre J., Maradei E., Perez Bascochea C., Perez A., Seki C., Smitsaert E., Fondevilla N., Palma E., Goris N., De Clercq K. & Mattion N. (2010). – Confidence in indirect assessment of foot-and-mouth disease vaccine potency and vaccine matching carried out by liquid phase ELISA and virus neutralization tests. *Vaccine*, **28**, 6235–6241. doi: 10.1016/j.vaccine.2010.07.012.
38. Sumption K., Domenech J. & Ferrari G. (2012). – Progressive control of FMD on a global scale. *Vet. Rec.*, **170**, 637–639. doi: 10.1136/vr.e4180.
39. Terpstra C., van Maanen C. & van Bakkum J.G. (1990). – Endurance of immunity against foot-and-mouth disease in cattle after three consecutive annual vaccinations. *Res. vet. Sci.*, **49**, 236–242.
40. Van Bakkum J.G., Fish R.C. & Nathans I. (1969). – Immunologic responses in Dutch cattle vaccinated with foot-and-mouth disease vaccines under field conditions: neutralizing antibody responses and immunity to O, A, and C types. *Am. J. vet. Res.*, **30**, 2125–2159.

41. Van Maanen C. & Terpstra C. (1989). – Comparison of a liquid-phase blocking sandwich ELISA and a serum neutralization test to evaluate immunity in potency tests of foot-and-mouth disease vaccines. *J. Immunol. Methods*, **124**, 111–119.
42. Woolhouse M.E.J., Haydon D.T., Pearson A. & Kitching R.P. (1996). – Failure of vaccination to prevent outbreaks of foot and mouth disease. *Epidemiol. Infect.*, **116**, 363–371. doi: 10.1017/S0950268800052699.
43. World Organisation for Animal Health (OIE) (2012). – The Global Foot and Mouth Disease Control Strategy. Strengthening animal health systems through improved control of major diseases. См.: www.oie.int/doc/ged/D11886.PDF.
44. World Organisation for Animal Health (OIE) (2014). – Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals, 2014. Chapter 2.1.5. Foot-and-mouth disease. OIE, Paris. См.: www.oie.int/manual-of-diagnostic-tests-and-vaccines-for-terrestrial-animals/.
45. World Organisation for Animal Health (OIE) (2014). Terrestrial Animal Health Code. См.: <http://www.oie.int/standard-setting/terrestrial-code/>.

ПРИЛОЖЕНИЯ



1. Введение

Охват, необходимый для предотвращения распространения ВЯ в стаде, зависит от среднего количества случаев заболевания, последовавших за первым случаем, в течение периода контагиозности в популяции, в которой до этого не было случаев заражения и которая не обладает иммунитетом (исходный коэффициент воспроизводства, R_0). Значение R_0 зависит от структуры контактов в стаде и становится максимальным, когда у значительного количества высоковосприимчивых особей есть возможность регулярного контакта. В стаде, где все животные восприимчивы и содержатся в закрытых помещениях, значение R_0 может быть существенно выше 10 (42). Аналогичные факторы (расстояние между животными и возможности для контакта) влияют и на распространение инфекции, вызванной ВЯ, между стадами, но в этом случае распространение, как правило, происходит не столь активно, соответственно, R_0 в начале вспышек оказывается ниже (во время вспышек в Великобритании и Перу были зафиксированы значения 2–5 [12, 18, 23]). Но в районах, где условия благоприятствуют чрезвычайно быстрому распространению инфекции, были зарегистрированы и более высокие значения (18).

Как правило, в рамках мер борьбы с ящуром целевой охват стад вакцинацией устанавливается на уровне 80% (4); при этом исходят из общего числа восприимчивых животных в стадах (т.е. как подлежащих, так и не подлежащих вакцинации). При охвате вакцинацией 80% R_0 (коэффициент воспроизводства вируса у вакцинированных животных) должен снизиться с 5 до значения менее 1, что позволит остановить распространение ящура среди привитых животных; т.е. необходимо ясно понимать, к какому показателю относятся эти 80%.

Однако во многих случаях вакцинация не полностью блокирует передачу вируса, и если считается, что вероятность достижения этой цели составляет 75%, то при охвате 80% вспышка заболевания будет взята под контроль, только при R_0 менее 2,5 (таблица 1).

На уровне стад должна быть возможность привить высокую долю поголовья (> 80%), но достичь 100% результативности при этом сложно. Тем не менее эффективные меры биобезопасности позволяют сократить контакт между группами (и, следовательно, R_0), в результате чего отпадает

Таблица 1. Соотношение между уровнем передачи вируса в популяции и охвата вакцинацией, необходимого для прекращения его распространения ($f \times h = 1 - 1/R_0$)

| Исходный уровень распространения (R_0) | Доля животных, которые должны получить вакцину (f), при условии 100% эффективности вакцинации (h) | Доля животных, которые должны получить вакцину (f), при условии 75% эффективности вакцинации (h) |
|--|---|--|
| 2.5 | 60% | 80% |
| 4 | 75% | 100% |
| 5 | 80% | Невозможно* |
| 6.7 | 85% | Невозможно |
| 10 | 90% | Невозможно |
| 20 | 95% | Невозможно |

* Невозможно ликвидировать инфекцию даже при вакцинации всей популяции

необходимость в обеспечении недостижимого уровня вакцинной защиты. С другой стороны, эффективная защита с помощью вакцинации позволяет остановить передачу вируса при неоптимальном уровне биобезопасности.

Следует учитывать, что в одном и том же регионе встречаются районы как с высоким, так и с низким охватом – к последней категории могут относиться наиболее труднодоступные территории и районы, где фермеры в наименьшей степени заинтересованы в вакцинации своих животных. В результате может создаться впечатление, что по региону в целом обеспечен достаточный охват для того, чтобы взять передачу вируса под контроль, но в зонах с низким охватом внутри региона могут существовать очаги, где продолжается его циркуляция.

Кроме того, не у всех привитых животных иммунный ответ достигает защитного уровня. Так, если охват вакцинацией = $f = 0,9$ и доля животных с защитным уровнем специфических антител = $h = 0,95$, то доля животных с защитным уровнем специфических антител составляет $p = 0,90 \times 0,95 = 0,855$ или 85,5%. Иммунный ответ может быть связан с инфекцией, а не вакцинацией, или индуцирован во время предыдущих раундов вакцинации (т.е. не того, чье воздействие измеряется). У молодняка может присутствовать иммунитет, который был приобретен пассивным путем – при передаче антител от матери с молозивом.

В главе 2 идет речь об охвате вакцинацией и представлены некоторые методы его оценки. Независимо от метода, для достоверной оценки охвата необходимо, чтобы была известна целевая популяция, которую планируется подвергнуть вакцинации. Эта информация важна не только при оценке доли популяции, которая является объектом программы вакцинации, но и на этапе планирования потребности в вакцинах.

Оценка охвата вакцинацией предполагает сбор данных и анализ деятельности для сопоставления фактически достигнутых результатов с задачами, поставленными в плане действий. Соответственно, при проведении мониторинга программы иммунизации необходимо использовать инструменты учета, позволяющие осуществлять выборку данных в любой момент времени в ходе кампании вакцинации.

Предлагаемый подход к мониторингу и оценке охвата вакцинацией основывается на следующих условных допущениях:

(i) лица, проводящие вакцинацию, получают вакцину через местный распределительный центр (нижний уровень цепочки распределения вакцины от центрального уровня до периферии); (ii) идентификация отдельных особей не осуществляется; (iii) вакцинация является частью структурированной кампании (предполагается, что она проводится каждые шесть месяцев); (iv) по графику вакцинации предполагается по два посещения каждой фермы/каждого домохозяйства за время кампании (первое посещение – введение вакцины всем подлежащим вакцинации животным, второе – введение молодым животным дополнительной дозы в дополнение к первой). Из этого правила возможны исключения, которые следует указывать в карте вакцинации.

2. Инструменты учета

2.1 Карта вакцинации

Карта вакцинации содержит всю необходимую информацию о животных, принадлежащих одному владельцу, и прививочный анамнез на уровне стада. Пример простой карты вакцинации приведен на рис. 1.

Представленная в качестве примера карта разделена на три части и заполняется в два этапа. Раздел 1 должен заполняться при первом посещении владельца в рамках текущей кампании и в соответствии с графиком вакцинации (в данном примере предполагается, что она проводится каждые шесть месяцев).

Разделы 2 и 3 заполняются во время второго посещения, когда вакцина вводится животным, которые должны получить бустерную дозу (обычно через 30 дней после введения первой дозы), и/или когда вакцину получают животные, которые, хотя и находились на месте во время предыдущего посещения, остались непривитыми.

Многие данные, необходимые для заполнения формы, не требуют пояснений; следует помнить о важности предоставления точных данных.

В поле 1 указывается дата посещения, а в поле 2 – полное имя оператора (лица, осуществляющего вакцинацию).

В поле 3 указывается идентификационный номер или код, которые присваиваются кампании (например: осень_2014_года или 1_2014).

В поле 4 вносится количество животных в конкретных возрастных группах, которые находились на месте в день посещения. Если у владельца есть животные, которые в день посещения отсутствуют на месте (например, животные, которые не могут быть вакцинированы потому, что были отправлены на пастбище), важно указывать их в числе животных, находящихся на месте.

В поле 5 указывается количество животных, которым фактически была введена вакцина. В карте вакцинации, использованной в качестве примера, возрастная группа <6 мес. (шесть месяцев и младше) не подлежит вакцинации, и соответствующие клетки затенены, что означает, что они не должны заполняться. Важно, чтобы данные о животных, относящихся к возрастной группе 6–12 месяцев (получающие через 30 дней бустерную дозу), также были внесены в таблицу 2 (в колонку под полем 12).

В поле 6 указывается количество животных, не получивших вакцину. Животные могут остаться непривитыми потому, что они не подлежали вакцинации (особи младше шести месяцев), либо по иным причинам, которые должны быть указаны в поле 9. Важно вносить данные о животных, оставшихся непривитыми, в таблицу 3 (в колонку под полем 15).

В полях 7 и 8 приводится номер партии, указанный на ампуле, и дата истечения срока годности вакцины соответственно.

В поле 9 сообщаются причины, по которым животному (животным), подлежащему (подлежащим) вакцинации, не была введена вакцина. Во время первого посещения непривитыми могут остаться больные особи или животные, которых трудно удерживать.

В поле 10 указывается дата второго посещения, а в поле 11 – полное имя оператора (лица, осуществляющего вакцинацию).

КАРТА ВАКЦИНАЦИИ

ФИО владельца:
 Адрес:
 Деревня: Округ: Провинция:

Раздел 1 (заполняется во время посещения в ходе вакцинации, которая проводится каждые шесть месяцев)

(1) Дата посещения для введения вакцины: / /
 (2) Оператор на месте:
 (3) Номер кампании по вакцинации:

Таблица 1. Демографическая структура группы на момент посещения и число животных, получивших и не получивших вакцину.

| Возрастная группа | Вид А | | | Вид В | | | Вид С | | |
|-------------------|-------------------------------------|--|---|---------------------------------|------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------|------------------------------------|---------------------------------------|
| | (4) Число присутствовавших животных | (5) Число животных, получивших вакцину | (6) Число животных, не получивших вакцину | Число присутствовавших животных | Число животных, получивших вакцину | Число животных, не получивших вакцину | Число присутствовавших животных | Число животных, получивших вакцину | Число животных, не получивших вакцину |
| < 6 мес. | | | | | | | | | |
| 6–12 мес.* | | | | | | | | | |
| 12–24 мес. | | | | | | | | | |
| > 24 мес. | | | | | | | | | |

*Животные в этой возрастной группе получают бустерную дозу через месяц после посещения; их количество должно быть указано в колонке 2 таблицы 2 ниже.

(7) Использованная партия вакцины**: (8) Дата истечения срока годности / /

**Если использовалось более одной партии вакцины, ниже указываются дополнительные партии и даты истечения их сроков годности.

(9) Если в какой-либо из возрастных групп (кроме возрастной группы < 6 мес.) животные не получили вакцину, следует указать причины, выбрав из перечисленных ниже (можно указать более одной причины).

- Животное болело Животное было слишком агрессивным, и невозможно было его удержать (указать нужное)
 Другие причины (уточнить)

Раздел 2 (заполняется при посещении группы для введения бустерной дозы через месяц после предыдущего посещения)

(10) Дата посещения: / / (11) Оператор на месте:

Таблица 2. Животные, получившие бустерную дозу

| Вид | (12) Число животных, которые должны получить бустерную дозу после предыдущего посещения (то же количество, что и в таблице 1). | (13) Число остающихся на месте животных, которые должны получить бустерную дозу. | (14) Число животных, которые получили бустерную дозу. |
|------------------|--|--|---|
| Вид А. 6–12 мес. | | | |
| Вид В. 6–12 мес. | | | |
| Вид С. 6–12 мес. | | | |

Раздел 3 (заполняется при повторном посещении группы через месяц после первого посещения, после вакцинации животных, которые остались непривитыми)

Таблица 3. Привитые животные, которые не получили вакцину во время предыдущей вакцинации.

| Возрастная группа | Вид А | | | Вид В | | | Вид С | | |
|-------------------|---|--|---|--|---|------------------------------------|---|--|------------------------------------|
| | (15) Число животных, не получивших вакцину при предыдущем посещении | (16) Число все еще присутствующих в хозяйстве животных, не получивших вакцину при предыдущем посещении | (17) Число животных, получивших вакцину | Число животных, не получивших вакцину при предыдущем посещении | Число все еще присутствующих в хозяйстве животных, не получивших вакцину при предыдущем посещении | Число животных, получивших вакцину | Число все еще присутствующих в хозяйстве животных, не получивших вакцину при предыдущем посещении | Число животных, не получивших вакцину при предыдущем посещении | Число животных, получивших вакцину |
| 6–12 мес. | | | | | | | | | |
| 12–24 мес. | | | | | | | | | |
| > 24 мес. | | | | | | | | | |

(7) Использованная партия вакцины**: (8) Дата истечения срока годности / /

**Если использовалось более одной партии вакцины, ниже указываются дополнительные партии и даты истечения их сроков годности.

(18) Примечание:

Рис. 1. Карта вакцинации

Поле 12 предназначено для указания числа животных, которые во время первого посещения получили первую дозу вакцины и должны получить бустерную дозу во время второго. Это должно быть то же число, которое указано в таблице 1 (возрастная группа 6–12 месяцев, число привитых животных).

В поле 13 необходимо указать число все еще присутствующих в хозяйстве животных (в день второго посещения), которые должны получить бустерную дозу.

В поле 14 вносится информация о том, сколько животных из указанных в поле 13 фактически получили вакцину.

В поле 15 указывается количество животных, не получивших вакцину при предыдущем посещении, и это должно быть то же число, что и в поле 6.

В поле 16 вносится информация о том, сколько животных из указанных в поле 15 все еще присутствуют в хозяйстве.

В поле 17 указывается число животных, не получивших вакцину при первом посещении, которые были привиты во время второго посещения.

Поле 18 оставляют пустым для замечаний, которые считает нужным добавить оператор.

Карта вакцинации оформляется в двух экземплярах: один экземпляр остается у владельца, а второй отправляется в местный распределительный центр. Карты, которые еще не заполнены потому, что еще не состоялось второе посещение, должны храниться в отдельных папках, а после введения бустерных доз – с уже заполненными картами.

Если есть возможность также хранить данные, содержащиеся в карте вакцинации, в виде электронной таблицы, поиск и анализ данных значительно упрощается.

Предлагаемый подход (основанный на вышеприведенных допущениях) имеет два основных недостатка: i) необходимо идентифицировать животных, которые должны получать бустерную дозу (например, с помощью ошейников многократного использования); и ii) между двумя посещениями в стаде могут появиться новорожденные или могут быть привезены новые животные. Для этих животных (которые не были учтены во время предыдущего посещения) должна быть составлена новая карта вакцинации, независимо от того, привиты ли они.

Использование карты вакцинации для мониторинга и оценки

Охват вакцинацией можно выразить как долю животных, подлежащих вакцинации, получивших все дозы вакцины, в общем числе особей, подлежащих вакцинации, либо

в общем числе восприимчивых животных в целевой популяции. В любой момент в течение кампании по вакцинации можно разработать соответствующие показатели для мониторинга прогресса. Эти показатели можно использовать с любого момента, но их надежность во многом зависит от качества данных, внесенных в карту вакцинации.

Ниже приведены примеры показателей, которые могут быть сформулированы на основе информации, указанной в карте.

OVC (общий охват вакцинацией в конкретный момент времени в ходе кампании (по видам)) = число привитых животных/расчетное число животных на момент начала кампании¹.

Делимое в этом показателе представляет собой сумму всех чисел в полях 5 и 17 карт вакцинации, заполненных с начала кампании, а *делитель* – расчетное общее количество животных в начале кампании. Если это число было определено как общее количество животных, подлежащих вакцинации, то OVC позволяет получить информацию об охвате животных, которые должны были получить вакцину; если же делителем в формуле расчета OVC является общее число восприимчивых животных в целевой популяции, то этот показатель можно интерпретировать как охват популяции в целом.

OCW (охват вакцинацией в хозяйствах в любой момент времени (по видам и возрастным группам)) = число привитых животных/число животных, присутствующих в хозяйстве².

Делимое в этой формуле определяется как сумма всех чисел в полях 5 и 17, а *делитель* – как сумма всех чисел в поле 4.

Если этот показатель оценивается в конце кампании, он дает представление об общем охвате вакцинацией всех животных, присутствующих в хозяйстве (который можно сравнить с расчетным показателем).

ORD – доля животных в возрастной группе 6–12 месяцев, получивших бустерную дозу вакцины в соответствии с

- 1 Для целей планирования необходимо знать расчетное количество животных, подлежащих вакцинации, до начала кампании; кроме того, важно указать, отражает ли делитель в формуле расчета OVC только число животных, подлежащих вакцинации, или все поголовье.
- 2 В числе животных, фактически присутствующих в хозяйстве, учитываются особи, относящиеся к возрастной группе, не подлежащей вакцинации. Количество подлежащих и не подлежащих вакцинации животных, фактически присутствующих в хозяйстве в конце кампании, может отличаться от первоначального расчетного количества; эту цифру можно использовать при планировании следующей кампании.

требованиями. Показатель 1–ORD позволяет оценить число животных, которые не получили бустерную дозу.

В формуле для его расчета в качестве делимого (только для возрастной группы 6–12 месяцев) используется сумма всех чисел в поле 14, а в качестве делителя – сумма по полю 5.

По предложенным выше показателям можно установить, насколько достигнуты задачи, определенные на этапе планирования кампании на местах.

Например, если задача заключалась в том, чтобы завершить кампанию в течение двух месяцев с ее начала, с помощью OVC можно оценить, может ли эта задача быть решена к установленному сроку. Если же цель заключается в том, чтобы вакцинацией были охвачены не менее 80% животных в каждом хозяйстве, информацию о том, достигается ли эта цель, можно получить с помощью OCW.

Сводная информация о показателях, их значении и оценке приводится в таблице ниже (таблица III).

2.2 Книга регистрации партий и доз вакцины

Все местные распределительные центры несут ответственность за надлежащее обращение с полученной вакциной. Предполагается, что местный распределительный центр должен не только обеспечивать надлежащее хранение вакцины, но и быть местом, где лица, проводящие вакцинацию, получают вакцину в количестве, необходимом для их деятельности на местах. Количество получаемой вакцины и вакцины, передаваемой конечным пользователям, должно регулироваться с помощью регистрационной книги, в которой должны быть разделы для поступающей и отправляемой вакцины. Информацию о каждой поступающей партии вакцины следует вносить в предусмотренный для нее раздел.

В таблице 2 приведен пример оформления книги регистрации партий и доз вакцины.

В разделе «Поступившая вакцина» должна содержаться следующая информация (см. таблицу 2): i) идентификационный номер/код партии; ii) дата получения; iii) общее количество доз вакцины для скота; и vi) дата истечения срока годности.

Раздел «Отправляемая вакцина» должен быть разделен на строки. Каждый раз, когда вакцина отправляется лицу, проводящему вакцинацию, добавляется новая строка. В книгу должны записываться следующие данные:

- количество имеющихся доз;
- имя лица, осуществляющего вакцинацию;
- дата отправки;
- общее количество отправленных доз для скота;
- общее количество возвращенных неиспользованных доз для скота;
- дата возвращения неиспользованных доз.

Для определения указываемого в каждой новой строке количества имеющихся доз число, определенное по формуле [(число имеющихся доз) – (число отправленных доз)], вычитается из числа, указанного в предыдущей строке (количество доступных доз, указываемое в первой строке, равно общему количеству доз в соответствии с разделом 1).

Книгу регистрации партий и доз вакцины можно вести в виде электронной таблицы.

Использование книги регистрации партий и доз вакцины для мониторинга и оценки

На основе данных книги регистрации партий и доз вакцины можно разработать показатели для мониторинга эффективности системы распределения и

Таблица 2. Книга регистрации партий и доз вакцины

| Книга регистрации (раздел 1 – поступившая вакцина) | | | | | | |
|---|--------------------------------------|---|-------------------------------|------------------------|------------------------------------|-----------|
| Номер/код партии | Дата поступления | Общее количество отправленных доз для скота | Дата истечения срока годности | | | |
| | | | | | | |
| Книга регистрации (раздел 2 – отправляемая вакцина) | | | | | | |
| Количество имеющихся доз | Имя лица, осуществляющего вакцинацию | Дата отправки | Всего отправленных доз | Всего возвращенных доз | Дата возврата неиспользованных доз | Замечания |
| | | | | | | |
| | | | | | | |

хода кампании вакцинации; для этого можно применить подход, подобный использованному при оценке охвата вакцинацией с помощью карты вакцинации.

Ниже приведены примеры показателей, которые могут быть разработаны на основе информации, указанной в регистрационной книге.

RCV, или суммарное количество доз, отправленных лицам, проводящим вакцинацию, в период с начала до конца кампании (по каждой партии) = количество отправленных доз/количество изначально погруженных доз.

RMV, или доля доз, отправленных лицам, проводящим вакцинацию, за месяц (или за иной отрезок времени) (по каждой партии) = количество отправленных доз на конец периода мониторинга/количество имеющихся доз в начале периода мониторинга.

RUV, или общий объем использования за выбранный отрезок времени (для каждой партии) = (количество доз, отправленных за отрезок времени – количество

возвращенных доз за отрезок времени)/количество доз, отправленных за отрезок времени³.

По предложенным выше показателям можно установить уровень достижения целевых показателей, определенных на этапе планирования кампании на местах.

Например, если поставлена задача использовать 95% погруженных доз, RUV позволяет определить, достигнут ли целевой уровень.

3. Мониторинг программы иммунизации

В таблице 3 приводятся некоторые из вышеописанных показателей, а также информация об их использовании в связи с проведением кампании вакцинации.



3 Показатель также можно использовать для оценки доли потерь. Рассчитывается как $1 - RUV$.

Таблица 3. Показатели кампании по вакцинации

| Показатель | Возможное значение |
|--|--|
| <p>OVC (%)</p> <p>Общий охват вакцинацией в конкретный момент времени в ходе кампании</p> | <p>OVC показывает, проводится ли вакцинация с запланированной скоростью. Например, если задача заключалась в том, чтобы завершить кампанию вакцинации в течение двух месяцев с ее начала, через месяц OVC должен составлять около 50%. В зависимости от того, какие цифры использованы в делителе, с помощью OVC можно выяснить, проводится ли вакцинация соответствующим критериям животных в соответствии с планом, или степень охвата вакцинацией всей популяции. В сочетании с результатами таких исследований, как предлагаемые в разделе 3.4, OVC может дать представление об ожидаемом уровне иммунитета на уровне популяции.</p> <p>Низкие значения показателя не всегда свидетельствуют о низких темпах кампании; фактически делителем в формуле расчета этого показателя является оценочное поголовье скота на момент начала кампании, и, если эта цифра была завышена, значение OVC оказывается заниженным.</p> |
| <p>OCW (%)</p> <p>Охват вакцинацией в хозяйствах в любой момент времени</p> | <p>Этот показатель зависит от структуры популяции, подлежащей вакцинации. Если значительная часть животных не подлежит вакцинации, это влияет на значение OCW. Значения OCW около 80% могут указывать на то, что в среднем примерно 20% животных в популяции (в любой момент времени) относятся к возрастной группе, не подлежащей вакцинации. Если значение постоянно ниже 70%, возможно, следует пересмотреть график вакцинации и снизить возраст, в котором животные могут впервые получать вакцину.</p> <p>Чтобы оценить, насколько расчетные данные отличаются от фактических, можно сравнить делитель в формуле OCW, определенный в конце кампании вакцинации, с общим количеством животных по расчетам до начала кампании. Следует учитывать, что делитель в формуле расчета OCW, определенный в конце кампании (когда ответственные лица теоретически должны были посетить все стада), может дать представление о структуре популяции и может быть использован для планирования количества доз для следующей кампании.</p> |
| <p>ORD (%)</p> <p>Доля животных, в любой момент времени получивших бустерную дозу</p> | <p>ORD – доля животных в возрастной группе 6–12 месяцев, получивших бустерную дозу вакцины в соответствии с требованиями. При определении делителя в формуле ORD учитываются все животные, которые уже получили по крайней мере одну дозу вакцины; поэтому низкие значения могут указывать на то, что не все животные, которые присутствовали в хозяйстве (и были привиты) во время первого посещения, находились на месте во время следующего посещения. Приемлемое значение ORD может составлять 90%, а значения, превышающие 100%, указывают на ошибки, допущенные лицами, проводившими вакцинацию, при заполнении карт (ORD не может быть выше 100%).</p> <p>Число животных, не получивших бустерную дозу, оценивается с помощью показателя 1–ORD (либо, если расчеты производятся в процентах, 100–ORD%)</p> |
| <p>RCV (%)</p> <p>Количество доз, отправленных лицам, проводящим вакцинацию</p> | <p>Показателем RCV измеряется доля отправленных доз на момент окончания кампании по вакцинации по отношению к числу доз, отгруженному до начала кампании. Чем ближе значение показателя к 100%, тем точнее было оценено количество доз, необходимых для кампании.</p> <p>Низкие значения RCV могут указывать на то, что количество доз, необходимое для вакцинации, было оценено неверно, либо на то, что лицам, проводящим вакцинацию, было отправлено недостаточное количество доз (хотя кампания уже должна была завершиться).</p> |
| <p>RMV (%)</p> <p>Количество доз, отправленных лицам, проводящим вакцинацию, за месяц</p> | <p>Этот показатель подобен RCV; его основное отличие состоит в том, что он показывает ситуацию за конкретный отрезок времени. Если за каждый временной промежуток передается одно и то же количество доз, на протяжении кампании RMV должен постепенно увеличиваться.</p> |
| <p>RUV (%)</p> <p>Совокупный объем использования</p> | <p>С помощью показателя RUV определяется, какая доля вакцины была использована за определенный промежуток времени в ходе кампании. Если RUV близок к 100%, это означает, что значительная доля вакцины, переданной лицам, проводящим вакцинацию, была фактически введена животным.</p> <p>С помощью RUV можно оценить процент потерь ((1–RUV), т.е. долю доз, которые были возвращены лицами, проводящими вакцинацию, и не могут быть использованы). Высокий процент потерь может свидетельствовать о том, что количество доз на ампулу вакцины слишком велико по сравнению со средним количеством животных, подлежащих вакцинации на каждой ферме/в каждом домохозяйстве, и использовать все дозы в ампуле невозможно.</p> |

СТАТИСТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ПРОЕКТИРОВАНИЯ ПОЛЕВЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПОПУЛЯЦИОННОГО ИММУНИТЕТА

(67-78)

1. Введение

В этом приложении представлена общая справочная информация о статистических методах, использованных при планировании различных исследований, предложенных в настоящем документе. Некоторые методики можно применять для разных целей, и о них будет упоминаться по мере необходимости.

В пояснениях ниже для наглядности используются примеры.

При планировании обследований следует учитывать два важных аспекта: i) *процесс отбора* для определения того, какие особи в целевой популяции включаются в выборку; и ii) *процесс оценки* (оценочные показатели) для расчета статистики по выборке (2, 10, 25).

Эти два аспекта тесно взаимосвязаны, и то, как отбираются отдельные особи, влияет на методы расчета оценочных показателей.

В этой связи необходимо ввести понятия «параметр» (характеристика, относящаяся ко всей популяции) и «оценка» (соответствующего параметра), которая является целью выборочного обследования.

При оценке любого параметра популяции неизбежны (в частности) случайные ошибки, которые невозможно полностью устранить, но можно контролировать путем применения соответствующих процедур отбора и определения оптимальных размеров выборки.

Поэтому результаты оценки представляются с доверительным интервалом (стандартной ошибкой среднего), который дает представление о диапазоне значений (с определенным уровнем вероятности), в котором, скорее всего, будет находиться истинное (и неизвестное) значение параметра. Чем меньше стандартная ошибка, тем точнее оценка основного параметра.

На диапазон стандартной ошибки в первую очередь влияют: (i) размер выборки; и (ii) схема исследования.

Еще одним аспектом, который следует учитывать при

планировании всех выборочных обследований, является основная гипотеза. Например, если необходимо оценить долю особей, у которых присутствуют антитела к NSP, то для расчета размера выборки следует сделать первоначальное допущение о ее вероятном размере. Те, кто незнаком с методикой разработки исследований, иногда считают этот момент спорным, и нередко возникает вопрос, почему исследователь должен «угадать» параметр, который ему нужно узнать.

Дело в том, что с точки зрения статистики эта предварительная гипотеза необходима для оценки размера выборки.

Итак, для разработки выборочного обследования и расчета размера выборки необходимы следующие элементы:

предполагаемая заболеваемость – ожидаемая распространенность болезни. Этот пункт также может вызвать затруднения, поскольку задача заключается именно в измерении заболеваемости. Но для определения этого параметра можно опираться на данные исследований, проведенных ранее, или использовать существующие источники информации. Следует иметь в виду, что по мере повышения значения от 1 до 50% размер выборки увеличивается, а при предполагаемой заболеваемости от 51 до 100% снова уменьшается.

Допустимый предел погрешности при оценке заболеваемости – при повышении допустимого предела погрешности (10% вместо 5%) точность исследования снижается, а значит, уменьшается и требуемый размер выборки. Как правило, если предполагаемая заболеваемость составляет от 10 до 90%, допустимый предел погрешности устанавливается на уровне 5%, а если значение этого параметра находится в пределах 1–10% или 90–100% – на уровне 2%.

Доверительный интервал – обычно для исследований, которые проводятся с целью оценки распространенности болезни, принимается доверительный интервал 95%, в то время как для подтверждения отсутствия заболевания часто устанавливается высокий доверительный интервал (99%).

2. Методика I

Оценка доли животных, обладающих иммунитетом, в популяции с использованием метода простой случайной выборки (ПСВ)

Пример такого подхода описан в главе 3 (раздел 3.4), а его подробное описание приводится ниже.

Задача: оценка доли животных, прошедших вакцинацию в первый раз, у которых благодаря вакцине вырабатывается определенный уровень антител, считающийся защитным.

Целевая популяция: особи в возрасте 6–12 месяцев, ранее не подвергавшиеся воздействию естественной инфекции, которым планируется вводить вакцину против ящура.

Исследуемая группа: отдельные животные.

Измеряемая реакция: титры антител к SP типов вируса, содержащихся в вакцине, и антител к NSP. Если известен пороговый уровень, при котором обеспечивается защита, животные с титрами антител к SP считаются «достаточно защищенными», а животные с титрами ниже этого уровня – «недостаточно защищенными».

Время взятия проб: у этой подкатегории пробы берутся в момент вакцинации (t_0), а также через 28, 56 и 168 дней (t_1 , t_2 , t_3 соответственно). Это позволяет оценить иммунный ответ, индуцированный вакциной, и продолжительность кампании, а также дает возможность не принимать во внимание предыдущее воздействие вируса или циркуляцию вируса в ходе полевых испытаний.

Методический подход и его влияние: поскольку цель состоит в том, чтобы определить иммунный ответ, индуцированный введением вакцины, необходимо провести различие между антителами, образовавшимися вследствие вакцинации и вследствие воздействия полевого штамма вируса. Если допустить, что применяемая вакцина не индуцирует выявляемых антител к NSP, то можно отличить антитела, возникающие вследствие вакцинации, от антител, образующихся под воздействием инфекции, с помощью анализа проб сыворотки в каждый промежуток времени на наличие антител не только к SP, но и к NSP. Если уровень циркуляции вируса в регионе очень низкий или нулевой, с помощью анализов на NSP можно определять отсутствие NSP в вакцине (т.е. фактически специфичность исследований на наличие антител к NSP в организме привитых животных). Для отбора проб у животных через различные промежутки времени в предлагаемом порядке необходимо заранее подготовить

план отбора проб и пометить каждое из соответствующих животных (с помощью ушной бирки).

Структура исследования: метод ПСВ (подробное описание отбора участников исследования методом ПСВ имеется во многих пособиях по основам статистики и здесь не рассматривается) требует наличия списка особей в целевой популяции

$$n = \frac{1.96^2 p(1-p)}{e^2} \quad (\text{уравнение 1})$$

Как указано во введении, для оценки размера выборки нужно определить ожидаемую долю животных с выявляемым уровнем антител, допустимую погрешность и доверительный интервал, необходимый исследователю для формулирования выводов. Согласно критериям, перечисленным в разделе 3.4: (i) ожидаемая доля (в уравнении 1 обозначенная как p) составляет 85%; (ii) абсолютная погрешность (допустимая погрешность или желаемая точность, в уравнении 1, обозначенная как e) составляет 10% (т.е. если ожидаемая доля действительно составляет 85%, полученное в результате число составит от 75 до 95%); и (iii) выбранный доверительный интервал составляет 95% (т.е. исследователю необходимо знать с уверенностью в 95%, что определенная в результате вычислений доля животных (если она установлена на уровне 85%) фактически составит от 75 до 95%. Значение 1,96 – нормальное стандартное отклонение для 95-процентного доверительного интервала (если необходимо установить доверительный интервал на уровне 99 или 90%, значение 1,96 следует заменить на 2,58 или 1,64 соответственно). Уравнение 1 используется для вычисления размера выборки с учетом генеральной совокупности, однако, если известна общая численность животных, отвечающих критериям для построения выборки, размер выборки может быть скорректирован по ограниченной совокупности по следующей формуле:

$$n_i = \frac{1}{1/n + 1/N} \quad (\text{уравнение 2})$$

где n – размер выборки, вычисленный по генеральной совокупности, а N – общее число животных, отвечающих критериям для включения в выборку⁴. Используя уравнение 1 для цели, указанной в разделе 3.5.1, получаем следующий результат:

$$n = \frac{1.96^2 \times 0.85 \times (1-0.85)}{0.1^2} = 49$$

4 Если выборки предполагается формировать с применением предлагаемого метода, на практике желательно не применять поправочный коэффициент, так как его введение приведет к уменьшению размера выборки.

Размер выборки был вычислен без поправки на ограниченную совокупность.

Исследователь может опробовать различные исходные значения в соответствии с гипотезами о вероятной распространенности явления.

В таблице 4 указано необходимое количество элементов выборки (при применении метода ПСВ) для различных ситуаций, при условии 100% чувствительности и специфичности используемых диагностических тестов.

Расчетная доля животных и доверительный интервал После получения результатов лабораторных исследований можно оценить необходимый параметр и соответствующий доверительный интервал 95%. При использовании метода ПСВ можно оценить долю животных с титрами антител не ниже определенного уровня за каждый рассматриваемый промежуток времени по формуле:

$$p = \frac{a}{n} \quad \text{(уравнение 3)}$$

где a - количество животных с титрами антител не ниже установленного порогового уровня, а n – количество животных в выборке (объем выборки).

Доверительный интервал 95% для расчетной доли определяется следующим образом:

$$CI\ 95\% = p \pm 1,96 \times SE \quad \text{(уравнение 4)}$$

Стандартное отклонение (SE) вычисляется по формуле:

$$SE(p) = \sqrt{\frac{p(1-p)}{n-1}} \quad \text{(уравнение 5)}$$

При замене SE в уравнении 4 на уравнение 5 CI 95% вычисляется по формуле:

$$95\% CI = p \pm 1.96 \times \sqrt{\frac{p(1-p)}{n-1}} \quad \text{(уравнение 6)}$$

Если у 43 из 49 привитых животных через 30 дней после вакцинации присутствует выявляемый уровень антител ($a = 43$, а $n = 49$), то:

$$p = \frac{43}{49} = 0.877 \quad (87.7\%)$$

при этом:

$$SE(p) = \sqrt{\frac{0.877(1-0.877)}{49-1}} = 0.047$$

Таблица 4. Цифры, требуемые для выборки

| Ожидаемая доля животных | Допустимая погрешность | Доверительный интервал | Требуемое число выборочных совокупностей |
|-------------------------|------------------------|------------------------|--|
| 5 (95) | 2 | 90* | 322 |
| | | 95 | 457 |
| | 5 | 90 | 52 |
| | | 95 | 73 |
| 10 (90) | 2 | 90 | 609 |
| | | 95 | 865 |
| | 5 | 90 | 98 |
| | | 95 | 139 |
| 20 (80) | 5 | 90 | 174 |
| | | 95 | 246 |
| | 10 | 90 | 44 |
| | | 95 | 62 |
| 40 (60) | 5 | 90 | 260 |
| | | 95 | 369 |
| | 10 | 90 | 65 |
| | | 95 | 93 |
| 50 | 5 | 90 | 271 |
| | | 95 | 385 |
| | 10 | 90 | 68 |
| | | 95 | 97 |

* Следует иметь в виду, что при доверительном интервале 90% стандартное отклонение равно 1,64.

Доверительный интервал 95% для расчетной доли равен:

$$CI\ 95\% = 0.877 \pm 1.96 \times 0.047;$$

соответственно CI 95% для рассчитанной доли животных составит $0,877 \pm 0,092$; то есть истинное значение находится между 0,9703 (или 97,03%) и 0,7448 (или 74,48%).

В приведенном выше уравнении 6 поправка на ограниченную совокупность не делается. Если доступны данные об общем количестве животных, пригодных для включения в выборку, то доверительный интервал в 95% равен:

$$95\%CI = p \pm 1.96 \times \sqrt{\frac{p(1-p)}{n-1} \frac{(N-n)}{N}} \quad \text{(уравнение 7),}$$

где N – общее количество отвечающих критериям для включения в выборку животных, получающих прививку.

Число $\left(\frac{N-n}{N}\right)$ – коэффициент поправки на ограниченную совокупность.

Примечания. Исходя из предположения, что измеримая реакция на вакцинацию будет получена у 43 из 49 (87,7%) особей, исследователь может сделать следующие выводы: (i) доля животных, у которых была обеспечена измеримая реакция согласно исходной гипотезе (85%), отличается от фактического уровня 87,7% (хотя доверительный интервал 95% (87,7% ± 9,2%) установлен с учетом предполагаемой распространенности (85%); (ii) значение 87,7% представляет собой наиболее точную оценку (первоначальная гипотеза необходима для оценки размера выборки, но после получения данных оценка должна быть основана на этих данных). В любом случае можно сделать заключение, что первоначальная гипотеза несущественно отличается от фактических данных.

Исследователь может учесть, что уравнение 1, используемое для оценки размера выборки, получается путем перестановки компонентов уравнения 5. При этом допустимая погрешность представляет собой стандартную ошибку оценки.

Замечания. Эту же методику можно использовать, когда отбор осуществляется в соответствии с процедурой систематической случайной выборки. В этом случае результаты расчетов не будут полностью корректными, однако для большинства практических целей отклонение окажется незначительным.

3. Методика II

Оценка доли популяции, обладающей иммунитетом, по более сложной схеме (с применением метода двухэтапной случайной выборки)

Задача: установить долю животных в популяции с выявляемым уровнем антител.

Целевая популяция: общее количество животных, находящихся в районе или зоне, где проводится программа вакцинации, к которым применимы выводы по результатам обследования. Если целевая популяция неоднородна и в ней возможны значительные различия между субпопуляциями с разным уровнем реакции на вакцинацию в зависимости от видового состава или переменных факторов, связанных со схемой вакцинации (различные стратегии вакцинации, группы специалистов, проводящие вакцинацию, холодовые цепи, партии вакцин и т.д.), такую популяцию следует стратифицировать. Чем точнее необходимый результат, тем тщательнее нужно выполнять стратификацию. На практике

принято рассматривать каждый вид как отдельную целевую популяцию, и для того, чтобы изучить региональные различия в эффективности вакцинации, единицами совокупности обычно выбираются провинции или районы, а не целые страны или зоны. Рекомендованное число животных относится ко всем субпопуляциям.

Наконец, следует учитывать, что в выборку могут включаться все животные в целевой популяции, то есть как привитые, так и непривитые особи (в том числе не подлежавшие вакцинации в ходе кампании, пропустившие вакцинацию или вновь завезенные).

Исходная популяция: особи, отвечающие критериям для включения в выборку, которые находятся в первичных единицах выборки (см. структуру исследования ниже), предварительно выделенные для отбора.

Исследуемая группа: отдельные животные.

Интересующий исследователя результат: уровень выявляемых антител к вирусу ящура.

Измеряемая реакция: титры антител к SP вакцинных штаммов вируса. Если известен пороговый уровень, при котором обеспечивается защита, животные с титрами антител выше этого уровня могут считаться «достаточно защищенными», а животные с титрами ниже этого уровня – «недостаточно защищенными».

Время взятия проб: если вакцинация проводится регулярно, иммунитет можно оценивать в момент, когда он предположительно достигает самого высокого или самого низкого уровня. То есть измерения проводятся через 30 дней после вакцинации либо в день следующей вакцинации соответственно. Если вакцинация проводится нерегулярно, рекомендация об отборе проб в день вакцинации неприменима.

Методический подход и его влияние: поскольку целью исследования является оценка общего уровня иммунитета, полезно проводить различие между антителами, индуцированными вакциной и, возможно, сформировавшимися ранее при контакте с полевым вирусом. Если предположить, что в результате введения используемой вакцины не образуются выявляемые антитела к NSP, то исследование сыворотки крови на наличие антител к NSP также позволит провести различие между антителами, которые образовались в результате вакцинации и в результате воздействия инфекции (примечание: в стадах, где вводились только одна или две дозы вакцины, даже неочищенной, доля животных с антителами к NSP, образовавшимися вследствие вакцинации, будет низкой). В зонах с крайне низкой или нулевой циркуляцией вируса анализы на антитела к NSP необязательны.

Если программа вакцинации осуществляется регулярно, возникает прямая связь между уровнем иммунитета и возрастом. Поэтому рекомендуется стратифицировать популяцию по возрасту. Такое расслоение облегчает интерпретацию результатов анализов. Каждую из определенных возрастных групп следует считать отдельной субпопуляцией.

Если оценка иммунитета ограничивается одной возрастной категорией, рекомендуется отобрать животных от одного до двух лет, которые, вероятно, уже многократно привиты; это позволит получить некоторое представление об уровне иммунитета у животных более младшего и более старшего возрастов (в первой группе иммунитет, скорее всего, будет ниже, а во второй – выше).

Если количество животных в эпидгруппе, которые отвечают критериям для включения в выборку, неизвестно заранее (распространенная ситуация во многих развивающихся странах), данные следует собирать в момент построения выборки.

Схема построения выборки: для оценки иммунитета популяции в целом или отдельных подгрупп, как правило, разрабатывается комплексное обследование. В данном конкретном случае обследование проводится методом двухэтапного кластерного отбора: на первом этапе определяются эпидгруппы (первичные единицы выборки – ПЕВ), а на втором – отдельные особи (вторичные единицы выборки – ВЕВ) внутри ПЕВ. Согласно этой процедуре сначала отбирается определенное количество ПЕВ, а затем в каждой из них – определенное количество отдельных особей (ВЕВ).

Для построения ПЕВ можно использовать разные методы случайного отбора. Но чаще всего они формируются с вероятностью, пропорциональной размеру единиц (ВПР), или методом ПСВ. Если имеется список всех эпидгрупп и известно приблизительное количество животных в каждой из таких групп в зоне, где будет проводиться ПВМ, рекомендуется составлять выборку методом ВПР. При этом выборка гарантированно является «самовзвешенной» и отпадает необходимость дополнительных корректировок при оценке доли животных с положительными результатами анализов (p) и соответствующего доверительного интервала (процедуры отбора ПЕВ с вероятностью, пропорциональной размеру единиц, описаны во многих пособиях по статистике и здесь не рассматриваются). Следует учитывать, что при отборе ПЕВ с использованием процедуры ВПР референтные популяции для разных возрастных групп в выборке могут различаться по размеру.

Если имеется только список всех эпидгрупп, ПЕВ формируются методом ПСВ.

ВЕВ можно отбирать как методом систематической случайной выборки, так и (если возможно) методом ПСВ.

Объем выборки. При расчете необходимого объема выборки следует обеспечивать баланс между точностью и затратами (19). Как уже отмечалось в разделе «Методика I», он зависит от желаемой точности оценки (или допустимой погрешности/стандартной ошибки), предполагаемой распространенности явления и требуемого уровня достоверности. Поскольку обследованию в данном случае подвергается значительное количество ПЕВ, размер популяции значения не имеет.

Поскольку выборка проводится в два этапа, существует два источника изменчивости данных: i) дисперсия в разных ПЕВ (кластерах); и ii) дисперсия *внутри* ПЕВ.

Чтобы получить более полное представление о результатах использования сложных схем исследований, необходимо ввести еще два понятия: «эффект схемы обследования» и «коэффициент внутрикластерной корреляции» (5, 19).

«Эффект схемы обследования» (D) получается при сравнении изменчивости, наблюдаемой при применении сложной схемы обследования и при отборе методом простой случайной выборки (для конкретной выборки объемом n). С помощью этого показателя оценивается количество единиц выборки, которое потребуется для получения одного и того же уровня точности (т.е. одной и той же стандартной ошибки) при использовании сложной схемы и метода ПСВ. Например, если $D = 2$, то при проведении обследования по сложной схеме для получения уровня точности, которого можно ожидать при использовании схемы ПСВ, потребуется $2n$ единиц. Тогда показатель выражается следующим образом:

$$D = \frac{S^2_{cluster}}{S^2_{srs}} \quad (\text{уравнение 8}),$$

где s^2 – дисперсия, получаемая при использовании двух схем, перечисленных выше (см. уравнение 8).

Точно вычислить эффект схемы обследования можно только по его окончании. Однако можно оценить исход из среднего количества проб, взятых в каждой эпидгруппе, и значения коэффициента внутрикластерной корреляции (ρ), т.е.:

$$D = 1 + (m - 1) \rho \quad (\text{уравнение 9}),$$

где m – среднее число единиц выборки на эпидгруппу.

С помощью коэффициента внутрикластерной корреляции (ρ) определяется подобие единиц совокупности внутри кластеров. Он показывает соотношение между данными по кластерам и получается в результате сравнения изменчивости между кластерами и внутри кластеров.

Показатель выражается следующим образом:

$$\rho = \frac{S_b^2}{S_b^2 + S_w^2} \quad (\text{уравнение 10})$$

где S_b^2 – дисперсия между кластерами, а S_w^2 – дисперсия внутри кластеров. Следует помнить, что ρ можно рассчитать путем перестановки компонентов уравнения 9:

$$\rho = \frac{D - 1}{m - 1} \quad (\text{уравнение 11})$$

Значение ρ может находиться в диапазоне от 0 до 1 (хотя может быть и отрицательным). Если $\rho = 1$, это свидетельствует о полном выделении переменной внутри кластера, когда все элементы, входящие в кластер, имеют одинаковое значение.

Если переменная распределяется по кластерам абсолютно случайным образом, то $D = 1 + (n - 1)\rho = 1$, и предполагается, что ρ равен нулю. Если $\rho = 0$, а затем 1 (независимо от значения n), это означает, что дисперсия при использовании метода кластерной выборки равна дисперсии при использовании метода ПСВ и поправка на объем выборки не требуется.

Значение ρ влияет на объем выборки внутри каждого кластера: при значениях ρ , близких к 1, объем выборки в кластерах в целом уменьшается (так как для получения необходимой информации достаточно обследовать лишь небольшое количество животных), но при этом увеличивается количество ПЕВ (кластеров), так как повышается общая дисперсия.

Значения ρ , близкие к 1, встречаются редко, а значения $\leq 0,2$, $> 0,2$ и $\leq 0,4$, а также $> 0,4$, обычно указывают на низкую, среднюю и высокую степени однородности.

Существует целый ряд специализированных программ для расчета объема выборок и анализа результатов двухэтапной выборки, но для их использования необходимы определенные знания, и они не всегда есть в распоряжении ветеринаров на местах, в особенности в развивающихся странах. Если нет возможности использовать специализированное программное обеспечение, можно оценить ориентировочный объем выборок для сложных исследований следующим образом.

Исключительно для наглядности процедура оценки разделена на пять этапов.

Этап 1. Определить следующее:

- требуемый уровень достоверности (обычно 95%); предполагаемая распространенность явления (p);
- желаемая точность (либо допустимая погрешность/стандартная ошибка) (e);

– число проб, которые необходимо взять в каждой отобранной эпидгруппе (m).

Этап 2. Оценить общее количество необходимых ВЕВ (особей) исходя из предположения, что выборка формируется методом ПСВ, с помощью уравнения 1:

$$n = \frac{1.96 p (1-p)}{e^2}$$

Этап 3. Оценить эффект схемы исследования с помощью уравнения 9 (предполагая, что в каждой эпидгруппе в выборку будет включено m особей).

$$D = 1 + (m-1) \rho$$

Значения ρ могут быть получены из предыдущих исследований или рассчитаны в рамках экспериментального исследования; если это невозможно, могут быть использованы значения ρ по другим болезням с аналогичной эпидемиологической картиной. Если же невозможно использовать ни один из этих вариантов, следует установить предположительное значение этого параметра. Как уже указывалось, значения $\rho \leq 0,2$, $> 0,2$ и $\leq 0,4$, и $> 0,4$ указывают на низкую, среднюю и высокую степени однородности соответственно.

Этап 4. Скорректировать объем выборки с учетом влияния методов разделения на кластеры.

$$n_{\text{корр.}} = n \times D,$$

где $n_{\text{корр.}}$ – общее количество необходимых ВЕВ с учетом сходства между объектами в кластерах.

Этап 5. Определить число кластеров для проведения выборочного обследования (C).

$$C = n_{\text{корр.}} / m$$

Наконец, определить необходимое для оценки число ВЕВ методом двухэтапного отбора с учетом требуемых доверительного интервала, степени точности и количества проб на каждую ВЕВ.

Оценка распространенности явления и доверительного интервала. При оценке распространенности следует исходить из того, какая процедура использовалась для отбора кластеров. Если кластеры формируются методом ВПР и в каждой эпидгруппе отбирается фиксированное количество объектов, то каждая особь в популяции может быть отобрана с равной вероятностью. Если же кластеры отбираются методом простой случайной выборки и выбирается постоянная доля особей в каждой эпидгруппе, тогда вероятность выбора каждой особи также будет примерно одинаковой.

Как упоминалось выше, процедура разделена на этапы исключительно для наглядности. На практике окончательный результат можно напрямую получить с помощью следующего уравнения (5):

$$C = \frac{1.96^2 \times p \times (1-p)}{e^2 \times m} \times D \quad (\text{уравнение 12}),$$

где D можно заменить уравнением 8:

$$C = \frac{1.96^2 \times p \times (1-p)}{e^2 \times m} [1 + (m-1)\rho] \quad (\text{уравнение 13}),$$

Прежде чем перейти к рассмотрению примера, следует напомнить, что, как указано в разделе 3.5.1, число выбираемых кластеров должно составлять не менее 25.

Пример II.a

Предположим, что нужно оценить иммунный статус в популяции крупного рогатого скота. Решено провести исследование с двухэтапным отбором кластеров методом ВПР, чтобы рассчитать долю животных с «конкретным уровнем антител» к ВЯ в зоне, где проводится программа. В этом случае принимается решение стратифицировать популяцию по возрасту (0–6 месяцев, 6–12 месяцев, 12–24 месяца и > 24 месяцев), как указано в разделе 3.5.1. Каждую из определенных возрастных групп следует считать отдельной субпопуляцией. В данном примере объем выборки, распространенность и доверительный интервал определялись только для возрастной группы 0–6 месяцев.

Из практических соображений считается, что разумная рабочая нагрузка достигается при отборе десяти единиц на кластер. Ожидаемая распространенность устанавливается на уровне 60%; необходима оценка с доверительным интервалом 95% и точностью 10%. Животные в возрасте до шести месяцев включительно не подлежат вакцинации; в их организме могут сохраняться материнские антитела, поэтому уровень их иммунитета может быть очень разным. Соответственно, можно ожидать относительно низкого уровня однородности иммунного статуса этих животных. При отсутствии данных о значении ρ из предыдущих исследований можно принять значение 0,2.

Следует решить, сколько кластеров следует включить в выборку. Число кластеров рассчитывается с помощью уравнения 13:

$$C = \frac{1.96^2 \times p \times (1-p)}{e^2 \times m} [1 + (m-1)\rho]$$

Заменяя формулу соответствующими числами, получаем:

$$C = \frac{1.96^2 \times 0.6 \times (1-0.6)}{0.1^2 \times 10} [1 + (10-1) \times 0.2] = 26$$

В общей сложности из 26 эпидгрупп нужно отобрать 260 объектов. Для оценки иммунитета в возрастной группе до шести месяцев понадобится десять выборочных единиц на эпидгруппу.

В этом случае при количестве кластеров, равном 26 (в каждом из которых отбирается по 10 единиц), обеспечивается соответствие критерию нормальности и результат оказывается приемлемым.

Если число кластеров, из которых отбираются выборочные единицы, ниже 25, то уравнение 12 должно быть решено с помощью m без изменения числа кластеров ($C = 25$). Этот подход использовался для оценки размеров выборки в четырех возрастных группах, перечисленных в разделе 3.5.1.

Если кластеры формируются методом ПСВ и в каждой эпидгруппе отбирается фиксированное количество объектов, то вероятность включения животных в выборку неодинакова. Чтобы получить соответствующую точечную оценку, следует учитывать разную вероятность отбора.

Вариант 1. Оценка распространенности и CI при выборе кластеров методом ВПР (или ПСВ с фиксированным процентом животных в каждой ПЕВ)

Распространенность явления можно рассчитать по следующей формуле:

$$p = \frac{\sum y_h}{\sum m_h} \quad (\text{уравнение 14}),$$

где y_h - число «удовлетворительно защищенных» особей в каждой общей ПЕВ (h) (эпидгруппе или кластере), а m_h - число отобранных особей в каждой общей ПЕВ (h).

Доверительный интервал 95% рассчитывается с помощью уравнения 4:

$$95\% CI = p \pm 1,96 \times SE,$$

где

$$SE = \frac{c}{\sum m_h} \sqrt{\frac{[\sum y_h^2 - 2p \sum m_h y_h + p^2 \sum m_h^2]}{[c(c-1)]}} \quad (\text{уравнение 15})$$

а c - число кластеров, из которых отбираются выборочные единицы.

Пример II.b

В данном примере, в соответствии с вышеизложенным, животные были отобраны из 26 кластеров, а полученные результаты обобщены в таблице 5.

Число «удовлетворительно защищенных» телят 6–12 месяцев можно рассчитать с помощью уравнения 14:

$$p = \frac{\sum y_h}{\sum m_h} = \frac{176}{260} = 0.6769 \approx 0,68$$

Поскольку предполагается, что выборки были построены методом ВПР, дополнительных корректировок не требуется, и стандартная ошибка оценки может быть рассчитана по уравнению 15:

$$SE = \frac{26}{260} \sqrt{\frac{[1252 - (2 \times 0,68 \times 1760) + (0,68^2 \times 2600)]}{[26(26 - 1)]}} = 0,031$$

Расчеты показаны в таблице 6. С учетом результатов, показанных выше, 95% CI равен $0,68 \pm 1,96 \times 0,031$. Таким образом, истинное значение доли «удовлетворительно

Таблица 5. Полученные гипотетические результаты

| Кластер | M_h | m_h | y_h |
|--------------|--------------|------------|------------|
| 1 | 80 | 10 | 6 |
| 2 | 212 | 10 | 9 |
| 3 | 35 | 10 | 4 |
| 4 | 1,000 | 10 | 6 |
| 5 | 23 | 10 | 8 |
| 6 | 145 | 10 | 7 |
| 7 | 145 | 10 | 6 |
| 8 | 569 | 10 | 6 |
| 9 | 675 | 10 | 8 |
| 10 | 25 | 10 | 5 |
| 11 | 67 | 10 | 7 |
| 12 | 58 | 10 | 4 |
| 13 | 45 | 10 | 8 |
| 14 | 55 | 10 | 6 |
| 15 | 90 | 10 | 5 |
| 16 | 78 | 10 | 9 |
| 17 | 234 | 10 | 8 |
| 18 | 30 | 10 | 5 |
| 19 | 780 | 10 | 9 |
| 20 | 900 | 10 | 8 |
| 21 | 1,200 | 10 | 6 |
| 22 | 35 | 10 | 7 |
| 23 | 187 | 10 | 8 |
| 24 | 26 | 10 | 7 |
| 25 | 812 | 10 | 9 |
| 26 | 27 | 10 | 5 |
| Всего | 7,533 | 260 | 176 |

где: M_h – количество отвечающих критериям животных в каждой общей ПЕВ (h), m_h – количество отобранных животных, а y_h – количество животных с положительными результатами диагностики.

защищенных» животных находится в диапазоне от 0,62 до 0,74.

Вариант 2. Оценка распространенности и CI при выборе кластеров методом ПСВ (с фиксированным количеством животных в каждой ПЕВ)

Такие результаты получаются, когда выборка не является самовзвешенной, и прежде чем приступить к оценке распространенности и соответствующего доверительного интервала, необходимо внести соответствующие корректировки.

Весовой коэффициент для каждого кластера вычисляется как количество отвечающих критериям животных (M_h), деленное на общее количество таких животных в исходной

Таблица 6. Результаты по кластерам, полученные с помощью метода ВПР

| Группа | m_h | y_h | y_h^2 | $m_h y_h$ | m_h^2 |
|--------------|------------|------------|--------------|--------------|--------------|
| 1 | 10 | 6 | 36 | 60 | 100 |
| 2 | 10 | 9 | 81 | 90 | 100 |
| 3 | 10 | 4 | 16 | 40 | 100 |
| 4 | 10 | 6 | 36 | 60 | 100 |
| 5 | 10 | 8 | 64 | 80 | 100 |
| 6 | 10 | 7 | 49 | 70 | 100 |
| 7 | 10 | 6 | 36 | 60 | 100 |
| 8 | 10 | 6 | 36 | 60 | 100 |
| 9 | 10 | 8 | 64 | 80 | 100 |
| 10 | 10 | 5 | 25 | 50 | 100 |
| 11 | 10 | 7 | 49 | 70 | 100 |
| 12 | 10 | 4 | 16 | 40 | 100 |
| 13 | 10 | 8 | 64 | 80 | 100 |
| 14 | 10 | 6 | 36 | 60 | 100 |
| 15 | 10 | 5 | 25 | 50 | 100 |
| 16 | 10 | 9 | 81 | 90 | 100 |
| 17 | 10 | 8 | 64 | 80 | 100 |
| 18 | 10 | 5 | 25 | 50 | 100 |
| 19 | 10 | 9 | 81 | 90 | 100 |
| 20 | 10 | 8 | 64 | 80 | 100 |
| 21 | 10 | 6 | 36 | 60 | 100 |
| 22 | 10 | 7 | 49 | 70 | 100 |
| 23 | 10 | 8 | 64 | 80 | 100 |
| 24 | 10 | 7 | 49 | 70 | 100 |
| 25 | 10 | 9 | 81 | 90 | 100 |
| 26 | 10 | 5 | 25 | 50 | 100 |
| Всего | 260 | 176 | 1,252 | 1,760 | 2,600 |

популяции, и выражается следующим образом:

$$w_h = M_h / \sum M_h$$

Тогда взвешенная доля может быть вычислена по формуле:

$$p = \sum w_h \cdot p_h \quad (\text{уравнение 16})$$

где p_h – доля животных с положительными результатами диагностики в каждой общей ПЕВ (h).

При оценке стандартной ошибки следует учитывать тот же фактор, что и при расчете невзвешенного и взвешенного p . Тогда стандартная ошибка вычисляется с помощью взвешенного числа единиц выборки и числа положительных результатов диагностики в каждом кластере по формуле:

$$SE = \frac{c}{\sum m_{hw}} \sqrt{\frac{[\sum y_{hw}^2 - 2p \sum m_{hw} y_{hw} + p^2 \sum m_{hw}^2]}{[c(c-1)]}}$$

(уравнение 17),

где $m_{hw} = w_h \cdot n$ ($n = 260$, суммарный объем выборки по таблицам 5 и 6), а $y_{hw} = p_h \cdot m_{hw}$ (p_h – доля особей с положительными результатами диагностики в каждом кластере, т.е. y_h/m_{hw} в таблице 5).

Наконец, CI/95% рассчитывается с помощью уравнения 17.

Пример II.c

Используются те же данные, что и в предыдущем примере. Однако в этом случае предполагается, что кластеры формируются методом ПСВ, а не ВПР (соответственно выборка не является самовзвешенной). Следовательно, для оценки распространенности явления результаты обследования необходимо взвешивать. Взвешенное значение распространенности рассчитывается с помощью уравнения 16. Результаты расчетов представлены в таблице 7.

Взвешенное значение этого параметра (0,7286 или 72,86%) отличается от невзвешенного. Если кластеры имеют одинаковый объем, разница между невзвешенными и взвешенными значениями невелика. Если в качестве кластеров выбираются фермы, деревни, загоны для скота и т.д., размах объемов кластеров обычно оказывается очень существенным.

Взвешенная стандартная ошибка вычисляется с помощью уравнения 17:

$$SE = \frac{26}{260} \sqrt{\frac{3532 - (2 \times 0.73 \times 4743) + (0.73^2 \times 6576)}{[26(26-1)]}} = 0.041$$

Подробная информация о результатах расчетов с помощью уравнения 17 (с применением данных, представленных в таблице 7) приводится в таблице 8.

С учетом результатов, показанных выше, 95% CI равен $0,7286 \pm 1,96 \times 0,041$. Таким образом, истинное значение доли животных с выявляемым уровнем антител находится в диапазоне от 0,648 (или 64,8%) до 0,809 (или 80,9%).

4. Методика III

Мониторинг иммунного ответа после вакцинации на уровне стада

Задача: оценить долю эпидгрупп, где вакцинация была проведена неудовлетворительно.

Таблица 7. Результаты расчетов взвешенной доли по кластерам

| Кластер | M_h | m_h | y_h | p_h | Вес (w_h) | $p_h w_h$ |
|---------|-------|-------|-------|-------|---------------|-----------|
| 1 | 80 | 10 | 6 | 0.6 | 0.011 | 0.0064 |
| 2 | 212 | 10 | 9 | 0.9 | 0.028 | 0.0253 |
| 3 | 35 | 10 | 4 | 0.4 | 0.005 | 0.0019 |
| 4 | 1,000 | 10 | 6 | 0.6 | 0.133 | 0.0796 |
| 5 | 23 | 10 | 8 | 0.8 | 0.003 | 0.0024 |
| 6 | 145 | 10 | 7 | 0.7 | 0.019 | 0.0135 |
| 7 | 145 | 10 | 6 | 0.6 | 0.019 | 0.0115 |
| 8 | 569 | 10 | 6 | 0.6 | 0.076 | 0.0453 |
| 9 | 675 | 10 | 8 | 0.8 | 0.090 | 0.0717 |
| 10 | 25 | 10 | 5 | 0.5 | 0.003 | 0.0017 |
| 11 | 67 | 10 | 7 | 0.7 | 0.009 | 0.0062 |
| 12 | 58 | 10 | 4 | 0.4 | 0.008 | 0.0031 |
| 13 | 45 | 10 | 8 | 0.8 | 0.006 | 0.0048 |
| 14 | 55 | 10 | 6 | 0.6 | 0.007 | 0.0044 |
| 15 | 90 | 10 | 5 | 0.5 | 0.012 | 0.0060 |
| 16 | 78 | 10 | 9 | 0.9 | 0.010 | 0.0093 |
| 17 | 234 | 10 | 8 | 0.8 | 0.031 | 0.0249 |
| 18 | 30 | 10 | 5 | 0.5 | 0.004 | 0.0020 |
| 19 | 780 | 10 | 9 | 0.9 | 0.104 | 0.0932 |
| 20 | 900 | 10 | 8 | 0.8 | 0.119 | 0.0956 |
| 21 | 1,200 | 10 | 6 | 0.6 | 0.159 | 0.0956 |
| 22 | 35 | 10 | 7 | 0.7 | 0.005 | 0.0033 |
| 23 | 187 | 10 | 8 | 0.8 | 0.025 | 0.0199 |
| 24 | 26 | 10 | 7 | 0.7 | 0.003 | 0.0024 |
| 25 | 812 | 10 | 9 | 0.9 | 0.108 | 0.0970 |
| 26 | 27 | 10 | 5 | 0.5 | 0.004 | 0.0018 |
| Всего | 7,533 | 260 | 176 | | | 0.7286 |

Целевая популяция: общее количество эпидгрупп, находящихся в районе или зоне, где проводится программа вакцинации.

Исзуемая группа: эпидгруппа (фермерские хозяйства, деревни, загоны, установки для купания скота).

Время взятия проб. Если программа вакцинации осуществляется регулярно, иммунитет можно оценивать тогда, когда он предположительно достигает самого высокого или самого низкого уровня. Обычно измерения производятся через 28 дней после вакцинации либо в день следующей вакцинации соответственно. Для оценки эффективности программы вакцинации по уровню антител, который должен быть не ниже порогового значения, следует принимать во внимание сроки отбора проб.

Таблица 8. Взвешенное значение, вычисляемое с помощью уравнения 17

| Кластер | m_{hw} | y_{hw} | m_{hw}^2 | y_{hw}^2 | $m_{hw}y_{hw}$ |
|--------------|---------------|---------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 1 | 2.86 | 1.72 | 8.18 | 2.94 | 4.91 |
| 2 | 7.28 | 6.55 | 53.00 | 42.93 | 47.70 |
| 3 | 1.30 | 0.52 | 1.69 | 0.27 | 0.68 |
| 4 | 34.58 | 20.75 | 1,195.78 | 430.48 | 717.47 |
| 5 | 0.78 | 0.62 | 0.61 | 0.39 | 0.49 |
| 6 | 4.94 | 3.46 | 24.40 | 11.96 | 17.08 |
| 7 | 4.94 | 2.96 | 24.40 | 8.79 | 14.64 |
| 8 | 19.76 | 11.86 | 390.46 | 140.56 | 234.27 |
| 9 | 23.40 | 18.72 | 547.56 | 350.44 | 438.05 |
| 10 | 0.78 | 0.39 | 0.61 | 0.15 | 0.30 |
| 11 | 2.34 | 1.64 | 5.48 | 2.68 | 3.83 |
| 12 | 2.08 | 0.83 | 4.33 | 0.69 | 1.73 |
| 13 | 1.56 | 1.25 | 2.43 | 1.56 | 1.95 |
| 14 | 1.82 | 1.09 | 3.31 | 1.19 | 1.99 |
| 15 | 3.12 | 1.56 | 9.73 | 2.43 | 4.87 |
| 16 | 2.60 | 2.34 | 6.76 | 5.48 | 6.08 |
| 17 | 8.06 | 6.45 | 64.96 | 41.58 | 51.97 |
| 18 | 1.04 | 0.52 | 1.08 | 0.27 | 0.54 |
| 19 | 27.04 | 24.34 | 731.16 | 592.24 | 658.05 |
| 20 | 30.94 | 24.75 | 957.28 | 612.66 | 765.83 |
| 21 | 41.34 | 24.80 | 1,709.00 | 615.24 | 1,025.40 |
| 22 | 1.30 | 0.91 | 1.69 | 0.83 | 1.18 |
| 23 | 6.50 | 5.20 | 42.25 | 27.04 | 33.80 |
| 24 | 0.78 | 0.55 | 0.61 | 0.30 | 0.43 |
| 25 | 28.08 | 25.27 | 788.49 | 638.67 | 709.64 |
| 26 | 1.04 | 0.52 | 1.08 | 0.27 | 0.54 |
| Всего | 260.00 | 190.00 | 6,576.00 | 3,532.00 | 4,743.00 |

Методический подход и его влияние. Для определения доли ЭГНВ отбирается необходимое количество эпидгрупп (первый этап); затем определяется их статус, для чего проводится анализ проб, взятых у животных в каждой из выбранных эпидгрупп (второй этап). По этим данным определяется доля ЭГНВ. В этом случае применимы рекомендации о стратификации по возрасту для методики II, и рекомендуется именно такая стратификация.

Поскольку целью исследования является оценка индуцированного вакциной иммунитета в эпидгруппах, необходимо проводить различие между антителами, образовавшимися в результате вакцинации, и антителами, которые могли сформироваться ранее при контакте с полевым вирусом. Исходя из предположения, что применяемая вакцина не индуцирует выявляемых

антител к NSP, можно отличить антитела, возникающие вследствие вакцинации, от антител, образующихся под воздействием инфекции, с помощью анализа проб сыворотки на наличие антител к NSP. Если в зоне наблюдается крайне низкая или нулевая циркуляция вируса, анализы на антитела к NSP могут не потребоваться.

Схема отбора эпидгрупп для выборочного обследования. Если доступен достоверный перечень эпидгрупп, их можно отбирать методом ПСВ. Эпидгруппы являются исходной популяцией, из которой будут отбираться отдельные особи.

Схема отбора отдельных особей в эпидгруппах. Особи, отвечающие критериям, могут отбираться методом ПСВ либо с помощью процедуры систематического случайного отбора.

Объем выборки для оценки требуемых эпидгрупп. Как уже отмечалось, при определении размера выборки учитываются как статистические, так и нестатистические факторы. В данном случае действуют два статических фактора, которые необходимо учитывать.

Требуемое количество эпидгрупп зависит от желаемой точности оценки, предполагаемой распространенности явления и необходимого уровня достоверности. Для оценки размера выборки, формируемой по методу ПСВ, используется уравнение 1:

$$n = \frac{1.96^2 p(1-p)}{e^2}$$

Если известен общий размер популяции для выборочного обследования и расчетный размер выборки составляет одну десятую или более от общей совокупности, то размер выборки может быть скорректирован с учетом коэффициента поправки на ограниченную совокупность.

Объем выборки для оценки статуса каждой эпидгруппы. На первом этапе определяется ожидаемая доля животных с уровнем антител не ниже уровня, который считается защитным, если вакцинация эпидгруппы была проведена удовлетворительно. После определения порогового значения размер выборки рассчитывается таким образом, чтобы вероятность того, что в выборке не окажется ни одного животного с уровнем антител не ниже этого показателя, составляла не более 5% (т.е. доверительный интервал составлял 95%):

В таком случае объем выборки в пределах каждой эпидгруппы вычисляется с помощью следующего уравнения:

$$n = \left(1 - (\alpha)^{1/D}\right) \left[N - \frac{D - 1}{\alpha}\right] \quad (\text{уравнение 18})$$

α – вероятность того, что не будет выявлено ни одно животное с титром антител не ниже конкретного уровня ($\alpha = 1 - \text{доверительный интервал}$);

D – абсолютное число животных, которые, как предполагается, находятся в эпидгруппах и у которых диагностика должна показать титр антител не ниже определенного уровня (получается умножением ожидаемой доли на N); и

N – общее количество животных, отвечающих критериям для отбора, в любых эпидгруппах.

При формировании выборки из генеральной совокупности можно также использовать следующую приближенную формулу:

$$n = \frac{\log(\alpha)}{\log(1-p)} \quad (\text{уравнение 19}),$$

где:

α – вероятность того, что в выборке не окажется ни одного животного с титром антител не ниже конкретного уровня ($\alpha = 1 - \text{доверительный интервал}$); a

p – минимальная ожидаемая доля животных с титром антител не ниже конкретного уровня.

Эпидгруппа считается ЭГНВ, если в ней не выявлено ни одного животного с титром антител не ниже конкретного уровня.

Оценка распространенности явления и доверительного интервала. После определения статуса всех эпидгрупп можно оценить распространенность ЭГНВ и соответствующий 95% доверительный интервал с помощью уравнений 3 и 6 соответственно.

Пример III.a

Реализация программы вакцинации против ящура началась три года назад. Вакцинация крупного рогатого скота старше трех месяцев проводится каждые шесть месяцев. Все поголовье крупного рогатого скота разделено на 1000 эпидгрупп. Цель обследования заключается в определении доли ЭГНВ. В данном примере эпидгруппа считается ЭГНВ, если доля животных с титром антител не ниже конкретного уровня в ней составляет < 70%.

Вначале рассчитывается необходимое количество эпидгрупп.

Если предположить, что ожидаемая распространенность ЭГНВ составляет $p = 0,35$ (или 35%, что означает, что 65% эпидгрупп получили «удовлетворительную вакцинацию»), абсолютная точность равна 0,05 (или 5%), а требуемый доверительный интервал составляет 95%, то (используя уравнение 1):

$$n = \frac{1.96^2 (0.35) (0.65)}{0.05^2} \approx 350$$

Поскольку число эпидгрупп, включаемых в выборку, составляет > 10% от общего числа эпидгрупп (350/1000), применяется коэффициент поправки на ограниченную совокупность (с использованием уравнения 2):

$$n_i = \frac{1}{1/350 + 1/1000} \approx 259$$

Затем рассчитывается необходимое количество отбираемых единиц в эпидгруппах.

Если предположить, что минимальная ожидаемая доля животных с титром антител не ниже определенного уровня составляет 70%, желаемый доверительный интервал равен 95%, а в эпидгруппе присутствует 100 отвечающих критериям животных, применяется уравнение 18:

$$n = \left(1 - (0.05)^{1/70}\right) \left[100 - \left(\frac{70-1}{2}\right)\right] = 2.7 \approx 3$$

Таким образом, в каждой эпидгруппе, в которой критериям для отбора отвечают 100 животных, пробы берутся у трех особей. Можно предварительно составить таблицу, в которой количество особей, включаемых в выборку, будет определяться в зависимости от общего количества животных в группе.

Если ни у одного из трех отобранных животных диагностика не дала положительных результатов, это означает (с 95% уверенностью), что доля животных с соответствующим уровнем антител ниже 70%. Соответственно эпидгруппа считается ЭГНВ.

При формировании выборки из генеральной совокупности можно также использовать для расчетов уравнение 19:

$$n > \frac{\log(0.05)}{\log(1-0.70)} = 2.488 \approx 3$$

Можно использовать приближенную формулу, даже в случаях, когда животные отбираются из ограниченной совокупности. Количество единиц в эпидгруппе, которые

дополнительно включаются в выборку при использовании приближенной формулы, как правило, невелико.

Расчеты и доверительный интервал. После определения статуса всех эпидгрупп можно оценить долю ЭГНВ и соответствующий 95% CI.

Если предположить, что 72 из 259 обследованных эпидгрупп были классифицированы как ЭГНВ (т.е. у всех включенных в выборку животных в этих 72 эпидгруппах результаты диагностики были отрицательными), то доля ЭГНВ определяется с помощью уравнения 3:

$$p = \frac{72}{259} \approx 0.28(28\%)$$

Стандартная ошибка для p рассчитывается с помощью уравнения 5:

$$SE(p) = \sqrt{\frac{0.28 \times 0.72}{259-1}} = 0.028$$

Доверительный интервал 95% рассчитывается с помощью уравнения 6:

$$95\% \text{ CI} = 0,28 \pm 1,96 \times 0,028$$

и равен $0,28 \pm 0,055$, т.е. истинное значение (при CI 95%) находится в диапазоне от 0,335 (или 33.5%) до 0,225 (или 22.5%).

При систематической вакцинации животные более старшего возраста прививаются чаще, чем молодые особи, соответственно чем старше животное, тем выше уровень его иммунитета. Поэтому рекомендуется стратифицировать популяцию по возрасту. Каждая возрастная группа считается отдельной субпопуляцией (т.е. необходимо провести полное обследование в каждой возрастной группе).



План ЭВС МЭБ

План ЭВС МЭБ призван содействовать соблюдению ветеринарными службами стандартов качества и требований по надлежащему управлению, без которого невозможно успешное осуществление Глобальной стратегии борьбы с ящуром ФАО/МЭБ (43) и руководящих принципов обеспечения ЭВС.

Все правительства несут ответственность за надлежащее управление системами охраны здоровья животных, основными элементами которого являются профилактика заболеваний, обеспечение готовности к ним, раннее выявление болезней и прозрачность отчетности об их возникновении, оперативное реагирование, соответствующее законодательство и средства обеспечения его соблюдения, а также тесное взаимодействие между государством и частным сектором. В условиях современного мира, где все элементы тесно взаимосвязаны, незащищенность одного района может в перспективе означать уязвимость всех регионов.



МЭБ сотрудничает с правительствами, донорами и другими заинтересованными сторонами

Для укрепления потенциала национальных ветеринарных служб по соблюдению стандартов качества, установленных Наземным кодексом, был разработан план ЭВС, позволяющий оценивать эффективность работы этих служб и обеспечивать их постоянное совершенствование и целенаправленное выделение средств на меры по достижению их максимальной эффективности. Эту стратегию можно представить визуально:

Дополнительную информацию о применении механизма ЭВС и программах наставничества в области наращивания потенциала можно получить на сайте МЭБ по адресу: www.oie.int:

- План ЭВС: www.oie.int/en/support-to-oie-members/pvs-pathway.
- Оценка в рамках Плана ЭВС: www.oie.int/en/fileadmin/Home/eng/Support_to_OIE_Members/pdf_A_Tool_Final_Edition_2013.pdf.
- Анализ пробелов в рамках Плана ЭВС: www.oie.int/en/support-to-oie-members/pvs-gap-analysis/pvs-gap-analysis-tool/.
- Ветеринарное законодательство: www.oie.int/en/support-to-oie-members/veterinary-legislation/.
- Руководство по наставничеству в сфере ветеринарного образования: www.oie.int/en/support-to-oie-members/veterinary-education/.
- Руководство по наставничеству для ветеринарных лабораторий: www.oie.int/en/support-to-oie-members/laboratory-twinning/.

1. Теоретические основы

Действенность вакцины (ДВ) – защита, которую вакцина обеспечивает в полевых условиях в рамках программы вакцинации. Понятие «эффективность вакцины» может иметь иной смысл и означать защиту в идеальных условиях.

Действенность вакцины может меняться непредсказуемо и должна контролироваться, особенно при вспышках заболеваний, возникающих в ходе программы вакцинации. В медицине человека оценка действенности вакцин является ключевым этапом оценки вакцин после получения лицензии на их производство.

При неудовлетворительном функционировании холодовой цепи и несоблюдении требований по сроку годности уровень защиты, обеспечиваемый вакциной в идеальной ситуации и в полевых условиях, может различаться. Кроме того, возможны различия в активности разных партий вакцины и различная индивидуальная реакция иммунной системы на вакцинацию.

Действенность вакцины обычно рассчитывается путем сравнения количества случаев заболевания или заражения среди привитых животных с заболеваемостью непривитых животных, которые подверглись воздействию вируса того же рода, с помощью уравнения:

$$VE = (R_U - R_V) / R_U \quad (\text{уравнение 1}),$$

где R_U – риск заболевания или уровень заболеваемости в непривитой популяции, а R_V – уровень заболеваемости среди привитых животных.

Уравнение может быть переписано следующим образом:

$$VE = 1 - R_V / R_U \quad (\text{уравнение 2}),$$

а результат расчетов, как правило, выражается в процентах.

Данные, необходимые для расчета ДВ, преимущественно собираются в ходе полевых исследований (27).

При этом можно использовать разные схемы. Одна простая схема, основанная на данных исследования вспышек, подробно описана ниже. Читатели могут ознакомиться с другими схемами в других текстах (8, 27, 33). Многие методы неприменимы в популяциях, свободных от болезни, так как для их использования необходимы случаи заболевания.

2. Ретроспективное когортное исследование действенности вакцины

2.1 Выбор места, где произошла вспышка

- Выбирается крупное хозяйство или крупная деревня, где в течение последних шести месяцев животные были привиты, но впоследствии возникла вспышка ящура (в исследование можно включить несколько соседних деревень/хозяйств, пострадавших от той же вспышки).
- Исследование проводится сразу по окончании вспышки (допускается проведение исследования на ее конечной стадии).
- Необходимо наличие достоверных данных о том, какие животные были привиты. В малых хозяйствах владельцы могут достаточно точно помнить соответствующую информацию.
- Фермеры должны знать, у каких животных развился ящур.
- Случаев контакта с возбудителем до вспышки (в предыдущие три года) быть не должно.
- Если в ходе вспышки проводилась дополнительная вакцинация, проведение исследования осложняется.

2.2 Построение выборки и сбор данных (с шаблонами)

- Собирается подробная информация об особенностях местной системы животноводства, вакцинации и эпидемическом анамнезе по ящурю (Таблица 9).
- Посещаются домохозяйства/группы, где были зарегистрированы случаи воздействия ВЯ, т.е. где регистрировались случаи заболевания или контакты с больными животными. Если времени недостаточно для включения в выборку всех отвечающих критериям домохозяйств/групп, используется процедура случайного отбора. При отсутствии такой возможности можно прибегнуть к процедуре систематического отбора и выбрать равные доли домохозяйств/групп с разных географических участков деревни или крупного фермерского хозяйства.
- Внутри домохозяйств собирается подробная информация о том, болело ли животное ящуром, а также подробная информация о полученных каждым животным прививках. У животных берутся пробы крови (можно ограничиться животными в возрасте ≤ 24 месяцев). Все животные осматриваются на наличие поражений, вызванных ящуром, во рту (на твердом небе, деснах, губах и высунутом языке), за исключением случаев, когда это невозможно или небезопасно.
- Везикулы и пузырьки, как правило, появляются через четыре дня после заражения. Пораженные участки обычно заживают в течение десяти дней; после них остаются рубцы, которые со временем становятся менее заметным, хотя на языке очаги без сосочков могут сохраняться в течение нескольких недель (1). Поскольку появление клинических признаков тесно связано с выделением и передачей возбудителя болезни, это важный элемент оценки защиты, обеспечиваемой вакциной.
- Животных младше шести месяцев в обследование можно не включать, так как у них могут сохраняться материнские антитела.
- В условиях неэффективно функционирующей инфраструктуры и с учетом того, что в выборку должны быть включены не менее 250 голов скота (желательно гораздо больше, хотя объем выборки необходимо рассчитать), трем квалифицированным специалистам может потребоваться на проведение исследования приблизительно восемь дней.

Таблица 9. Информация, собранная в ходе ретроспективного когортного исследования действенности вакцины

| |
|---|
| <p>Сведения о хозяйстве:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Провинция, район, название деревни, имя фермера, вид выпаса (отсутствует, частное, общее пастбище), размер стада, даты первого и последнего случаев заболевания ящуром. |
| <p>Сведения о животных:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Номер на ушной бирке, возраст, пол, группа, в которой содержится животное, порода. - Ящур: i) по сведениям, полученным от фермера; ii) по результатам осмотра; iii) по результатам серологической диагностики. |
| <p>Сведения о вакцинации:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Дата последней вакцинации; тип и номер партии вакцины против ящура, полученной в последний раз; количество доз вакцины, полученных в течение жизни; промежуток времени между вспышкой и последней вакцинацией; охват группы вакцинацией в ходе последнего раунда (рассчитано по данным). |

2.3 Анализ

Самый простой вариант анализа заключается в изучении заболеваемости (количество заболевших животных/количество животных) с учетом количества доз вакцины, полученных животными в течение жизни. Животное считается заболевшим, если о ящуре сообщил фермер или если он был выявлен при осмотре. Если используются очищенные вакцины, наличие инфекции устанавливается по результатам серологического исследования на антитела к NSP.

Действенность последней дозы вакцины можно рассчитать с помощью уравнения 1 или 2, при этом предпочтительно выполнять отдельные расчеты по животным, получившим на протяжении жизни разное количество доз вакцины. Если вакцинация проводится регулярно, то количество доз тесно коррелирует с возрастом животных, и не всегда возможно отличить защиту, формирующуюся с возрастом, от защитного действия вакцины. Если в хозяйстве есть непривитые животные всех возрастов, ее действие можно отслеживать с помощью многопараметрических регрессионных моделей или методов Мантеля–Хензеля. В противном случае вероятно погрешность при расчетах, а необработанное, нескорректированное значение ДВ может оказаться ошибочным. Также следует изучить другие факторы, которые могут исказить результаты. В любом случае можно сделать выводы об обеспечиваемой вакциной защите, если изучить заболеваемость среди привитых животных и

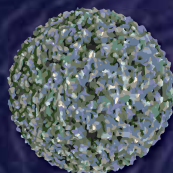
определить, является ли она неприемлемо высокой, особенно у многократно получавших вакцину животных.

Достоинства. Исследование этим методом не требует высоких затрат; оно может быть проведено быстро и с большой долей вероятности оказаться результативным.

Недостатки. Исследование проводится на основе воспоминаний и записей фермеров, поэтому

рекомендуется проводить перекрестную проверку различных источников. Вспышки могут быть единичными случаями отказа вакцины, которые не всегда объясняются ее стандартными характеристиками. В хозяйствах могут отсутствовать непривитые контрольные особи.

Более подробная информация по этому вопросу содержится в работе Knight-Jones *et al.* (27).



Прошедшее десятилетие стало периодом важных достижений в области борьбы с ящуром. Был разработан план поэтапной борьбы с ящуром (ППБЯ), в котором была изложена новаторская поэтапная методика борьбы с ящуром, основанная на принципах управления рисками и экономической эффективности; этот документ стал важнейшим элементом осуществления Глобальной стратегии борьбы с ящуром 2012 года. Расходы на вакцинацию – один из важнейших механизмов борьбы с ящуром – составляют 90 процентов от общей суммы затрат в этой сфере; поэтому, чтобы убедить директивные органы продолжать принимать интенсивные меры по сдерживанию этой тяжелой болезни, крайне важно планировать и оценивать эффективность как самой вакцины, так и вакцинации. В настоящем Руководстве представлены рекомендации экспертов о том, как обеспечить успех программ вакцинации. Оно служит ориентиром для разработки национальных и субнациональных программ вакцинации на различных стадиях осуществления ППБЯ, а также может быть полезным странам, желающим восстановить статус территорий, свободных от ящура, после заноса возбудителя этой болезни в соответствии с положениями Ветеринарно-санитарного кодекса наземных животных МЭБ. В нем подчеркивается важность наличия актуальной информации о штаммах вируса, циркулирующих в том или ином районе, и указывается на важность эффективной работы ветеринарных служб для реализации программ борьбы с ящуром. Учитывая, что большинство читателей и пользователей, вероятно, имеют общий опыт борьбы с болезнями и не являются специалистами по ящуру, составители Руководства постарались представить в нем как справочную информацию научного характера, так и методы и практические примеры.

