

Вакцины против гепатита А

Документ по позиции ВОЗ

Департамент по вакцинам и биологическим препаратам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ)¹ предлагает информацию и рекомендации по вакцинам, используемым в Расширенной программе иммунизации (РПИ). В соответствии со своим глобальным мандатом, Департамент теперь взял на себя расширенную нормативную роль в этой области и выпускает серию регулярно обновляемых документов по позиции ВОЗ по другим вакцинам и комбинациям вакцин против болезней, представляющих международное значение для общественного здравоохранения. Эти документы, в первую очередь, касаются применения вакцин в широкомасштабных программах иммунизации; ограниченная вакцинация для индивидуальной защиты, которая проводится, в основном, в частном секторе и может быть ценным дополнением к национальным программам, не является главным в данном документе. Документы по позиции ВОЗ обобщают основную имеющуюся информацию по соответствующим болезням и вакцинам и дают заключение в рамках текущей позиции ВОЗ по их применению в глобальном контексте. Документы были рассмотрены рядом экспертов как внутри, так и за пределами ВОЗ, и разработаны для использования, в основном, работниками общественного здравоохранения и руководителями программ иммунизации. Однако, документы по позиции ВОЗ также могут заинтересовать международные финансирующие агентства, производителей вакцины, медицинскую общественность и научные издания.

Краткое изложение и выводы

Гепатит А является острым, обычно самоограничивающимся заболеванием печени, вызванным вирусом гепатита А (ВГА). ВГА передается от человека к человеку в основном фекально-оральным путем. Заболеваемость гепатитом А тесно связана с социально-экономическим развитием, и серо-эпидемиологические исследования показывают, что распространенность анти-ВГА антител среди населения колеблется от 15% до почти 100% в разных частях мира. По оценке, в мире ежегодно отмечается 1.5 миллионов клинических случаев гепатита А. У детей младшего возраста инфекция ВГА обычно протекает бессимптомно, в то время как клинические симптомы заболевания чаще наблюдаются среди взрослых. Инфекция ВГА индуцирует пожизненный иммунитет. В районах с низкой эндемичностью гепатит А обычно встречается в виде единичных случаев среди лиц высокого риска или в виде вспышек заболевания, представляющих маленькие группы заболевших. В районах с высокой эндемичностью большинство лиц инфицируется ВГА в детстве, и заболевание протекает бессимптомно, а клинические проявления гепатита А не распространены. В странах с низкой или средней эндемичностью заболевание среди взрослых встречается более часто, и бремя гепатита А может представляться значительным, с экономической и медицинской точки зрения.

¹ В прошлом глобальная программа по вакцинам и иммунизации (GPIV).

На данный момент на международном рынке имеется 4 инактивированные вакцины против ВГА. Все четыре вакцины безопасны и эффективны и вызывают длительную защиту от инфекции. Ни одна из вакцин не была лицензирована для детей в возрасте до одного года.

Аспекты общественного здравоохранения

Гепатит А является острым, обычно самоограничивающимся заболеванием печени, вызванным вирусом гепатита А (ВГА). Вирус распространен по всему миру и является причиной 1.5 миллионов случаев клинического гепатита в год. Человек является единственным источником ВГА. Передача инфекции происходит в основном фекально-оральным путем и тесно связана с плохими санитарными условиями. Наиболее распространенными путями передачи являются тесный контакт с инфицированным и употребление загрязненной пищи и воды. Вирус выделяется в окружающую среду с фекалиями человека как с симптомной, так и бессимптомной формой инфекции. При благоприятных условиях ВГА может выживать в окружающей среде в течение нескольких месяцев. Передача ВГА через кровь иногда случается, но значительно реже.

Результаты соответствующих эпидемиологических исследований и изучения соотношения «затраты-выгоды» должны быть тщательно взвешены до принятия решения по национальной политике в отношении иммунизации против гепатита А. Как компонент процесса принятия решения, роль гепатита А для общественного здравоохранения должна быть рассмотрена в сопоставлении с другими управляемыми инфекциями, включая гепатит В, гемофильную b инфекцию, краснуху и желтую лихорадку.

В странах с высокой эндемичностью почти все лица получают бессимптомный ВГА в детстве, что эффективно предотвращает клинический гепатит А в подростковом и взрослом возрасте. В этих странах не рекомендуется проводить широкомасштабные программы иммунизации.

В странах со средней эндемичностью, где относительно большая часть взрослого населения восприимчива к ВГА и где гепатит А представляет собой значительное бремя для общественного здравоохранения, широкомасштабная детская вакцинация может обсуждаться, как дополнительное мероприятие к санитарному просвещению населения и улучшению санитарных условий.

В регионах с низкой эндемичностью иммунизация против гепатита А показана для лиц с высоким риском инфицирования, таких, как часто выезжающие в регионы с высокой или средней эндемичностью.

Инкубационный период в среднем продолжается 28 дней, но может колебаться от 15 до 50 дней. Через приблизительно 10-12 дней инкубации вирус может быть обнаружен в крови и фекалиях. Человек наиболее заразен в течение 14-21 дней до начала появления симптомов и в течение одной недели с момента их появления.

Антитела против ВГА появляются в ответ на инфекцию, и распространенность, выявленная серологически, может быть использована в качестве маркера передачи вируса среди населения. Самая низкая распространенность, выявленная серологически, была найдена в северных странах (около 15%). В других частях Европы, Австралии, Японии и США 40-70% взрослого населения продемонстрировали наличие антител к ВГА. Практически все взрослое население, проживающее в развивающихся регионах мира, имеет серологические доказательства перенесенной инфекции.

Риск развития симптоматической формы инфекции в результате инфицирования ВГА напрямую связан с возрастом. У детей в возрасте до шести лет инфекция обычно носит бессимптомный характер, и только у 10% развивается желтуха. У других детей и взрослых инфекция протекает с появлением клинических симптомов, желтуха наблюдается в более чем 70% случаев. Поэтому регионы с высокой эндемичностью характеризуются бессимптомной формой инфекции у детей, с менее редко наблюдаемыми случаями клинического гепатита А.

В практических целях весь мир можно разделить на территории с низкой, средней и высокой эндемичностью, хотя в каждой стране могут быть свои различия в уровне эндемичности. В районах с низкой эндемичностью заболевание возникает в основном у подростков и взрослых в группах высокого риска (например, гомосексуалистов, пользователей внутривенных наркотиков), лиц, выезжающих в страны с высокой или средней эндемичностью, а также определенных групп населения (например, лиц закрытых религиозных общин). В некоторых из этих групп также могут возникать периодические вспышки гепатита А. В районах с низкой эндемичностью случаются редкие пищевые и водные вспышки гепатита А.

В регионах со средней эндемичностью передача инфекции в обществе в целом чаще всего происходит от человека к человеку, часто с периодическими вспышками. В этих странах многие лица избегают инфекции в раннем детстве, но подвергаются ей позже в жизни, когда клинические случаи заболевания встречаются чаще. В этих районах большинство случаев наблюдается в позднем детстве и раннем возрасте среди взрослого населения.

В районах высокой эндемичности, где риск заражения постоянно составляет более 90%, большинство заболеваний наблюдается в раннем детстве в виде бессимптомных форм. Таким образом, клинически очевидный гепатит А является редким явлением в этих странах.

Страны с переходной экономикой постепенно перейдут из категории высокой эндемичности в категорию средней эндемичности, и гепатит А, скорее всего, станет в них более серьезной проблемой.

Хотя гепатит А, по большей части, редко приводит к летальным исходам, он может представлять существенное экономическое бремя, особенно в странах с низким и средним уровнем заболеваемости. В США, регионе с относительно низкой

эндемичностью, расчеты, основанные на данных эпиднадзора 1989 года, демонстрируют ежегодные медицинские затраты и затраты по потере трудоспособности в размере 200 миллионов долл. США.

Возбудитель инфекции и заболевание

ГВА относится к семейству пикорнавирусов, которое включает в себя как энтеровирусы, так и риновирусы человека. Являясь единственным членом вида, он представляет собственный род, названный гепатовирусом. ВГА является лишенным оболочки (голым) вирусом размером 27-28 нм в диаметре без морфологических признаков, отличающих его от других пикорнавирусов. Четыре структурных белка инкапсулируют геном РНК. Зоны нейтрализации анти-ВГА антител в основном содержатся в двух из белков. Хотя было определено 6 генотипов ВГА, очевидно, что нет каких-либо вариаций, выявляемых серологически в этих зонах нейтрализации. Вирус относительно стабилен при низком уровне рН и умеренных температурах, но инактивируется высокой температурой (почти мгновенно при 85°C или 185°F), а также формалином или хлором.

ВГА сам по себе не вызывает поражение клетки, и повреждение клеток печени происходит в результате клеточного иммунного ответа.

Клиническая картина острого гепатита А не отличима от других типов острого вирусного гепатита. Симптомы чаще всего включают в себя высокую температуру, недомогание, анорексию, тошноту и дискомфорт в области брюшной полости с последующими темного цвета мочой и желтухой. Тяжесть заболевания и смертность увеличиваются в более старших возрастных группах. Период выздоровления после гепатита А может быть медленным и характеризуется усталостью, тошнотой и плохим аппетитом. Осложнения гепатита А включают в себя рецидивирующий гепатит, холестатический гепатит и молниеносный гепатит. Молниеносный гепатит наблюдается в около 0.01% случаев клинического гепатита и характеризуется быстрым ухудшением функции печени и очень высоким уровнем летальности. ВГА не вызывает хронического гепатита. Никаких специфических методов антивирусной терапии пока не имеется.

Этиологический диагноз ставится путем демонстрации антител класса IgM к вирусу гепатита А (IgM анти-ВГА) в сыворотке крови. Выявление вируса или вирусных антигенов в стуле имеет ограниченную ценность для рутинной диагностики.

Защитный иммунный ответ

Защитные антитела появляются в ответ на инфекцию и остаются в течение всей жизни. Защитная роль анти-ВГА антител продемонстрирована путем защиты от гепатита А путем проведения пассивной иммунизации с сывороточным иммуноглобулином. Эффект защитных свойств слизистой оболочки на инфекцию ВГА неизвестен.

Обоснование для борьбы с инфекцией методом вакцинации

Хотя обычно самоограничивающиеся заболевания не имеют серьезных последствий и имеют низкий уровень летальности, они могут быть причиной серьезных человеческих страданий. В дополнение, прямые и косвенные медицинские расходы, включая меры по борьбе с инфекцией, могут вызвать значительную экономическую нагрузку на общество. Анализ эффективности затрат в США показал, что широкомасштабные программы иммунизации могут привести к экономии средств в некоторых общинах. Однако, в зависимости от затрат, связанных с клиническими формами заболевания и вакцинацией (вакцина и ее введение), результаты таких расчетов в разных странах будут значительно различаться.

В долгосрочном плане социально-экономическое развитие снизит передачу гепатита А, особенно благодаря улучшению санитарных условий и медицинского просвещения. К сожалению, в некоторых частях мира социально-экономическое развитие идет медленно. На данный момент отсутствуют медикаменты против ВГА, а имеющиеся противовирусные препараты вряд ли представляют собой реальную альтернативу соответствующим вакцинам. Иммуноглобулин может использоваться для профилактики до и после воздействия инфекции, например, незадолго до въезда в эндемичную зону или сразу же после возможного воздействия ВГА. Однако, пассивная иммунизация иммуноглобулином дает только краткосрочную защиту (3-5 месяцев) и относительно дороже по сравнению с долгосрочным иммунитетом, индуцируемым вакцинацией.

Некоторые из имеющихся на данный момент вакцин против гепатита А высоко эффективны и вызывают долгосрочную защиту у взрослых и детей в возрасте старше 1-2 лет. В странах, где клинический гепатит А является важной проблемой здравоохранения, иммунизация может оказаться экономически эффективным инструментом общественного здравоохранения по борьбе с болезнью.

Вакцины против гепатита А

Технология выращивания ВГА в клеточных культурах позволяет получать достаточное количество вируса для производства вакцины. Было создано несколько инактивированных или живых аттенуированных вакцин, но на данный момент на международном рынке имеются только 4 инактивированные вакцины против гепатита А. Все четыре вакцины похожи друг на друга в плане эффективности и набора побочных проявлений. Вакцины вводятся парентерально в двухдозовом режиме с промежутком в 6-18 месяцев. Дозировка вакцины, календарь прививок, возраст, для которого лицензировалась вакцина, и является ли она детской или взрослой вакциной, варьируют от производителя к производителю. Ни одна вакцина не была лицензирована для детей младше одного года.

Три вакцины производятся из клеточной культуры ВГА, репродуцированных в человеческих фибробластах. После очищения от клеточных лизатов препарат ВГА инактивируется формалином и адсорбируется на гидроокиси алюминия в качестве

адьюванта. Одна из вакцин готовится без консерванта; две другие - с 2-феноксиэтанолом в качестве консерванта.

Четвертая вакцина производится из ВГА, полученных из зараженной культуры диплоидных клеток человека и инактивированных формалином. Этот препарат абсорбируется на биodeградируемом веществе, везикулах 150 нм фосфолипида, соединенного с гриппозным агглютинином и нейраминидазой. Эти вирусы, напрямую нацеленные, как полагают, на первоначально гриппозные антитела, индуцируют вызванную вакциной быструю пролиферацию клеток В и Т в большинстве случаев.

Комбинированная вакцина, содержащая инактивированную вакцину против гепатита А и рекомбинантную вакцину против гепатита В, была лицензирована в 1996 году для применения у детей в возрасте от одного года и старше в нескольких странах. Комбинированная вакцина вводится трижды, согласно календарю, в 0, 1, 6 месяцев.

Все вакцины против гепатита А высокоиммуногенны. Почти 100% взрослых вырабатывают защитный уровень антител в течение 1 месяца после одной дозы вакцины. Аналогичные результаты получены у детей и подростков как в развитых, так и развивающихся странах. Защитная эффективность вакцины против клинически выраженного заболевания была выявлена в процессе двух больших испытаний. Среди почти 40,000 тайских детей в возрасте от 1 до 16 лет защитная эффективность составляла 94% (95% интервалы достоверности: 82%-99%) после двух доз вакцины, введенной с интервалом в 1 один месяц. У приблизительно 1000 детей в возрасте от 2 до 16 лет, проживающих в высоко эндемичных общинах в США, эффективность одной дозы вакцины составила 100% (95% интервалы достоверности: 87%-100%).

Хотя одна доза вакцины и вызывает по крайней мере краткосрочную защиту, производители в данный момент рекомендуют 2 дозы для обеспечения долгосрочной защиты. В исследованиях по оценке продолжительности защиты при введении двух или более доз вакцины против гепатита А 99%-100% вакцинированных лиц имели уровни антител, указывающих на защиту в течение 5-8 лет после вакцинации. Кинетические модели снижения антител показывают, что продолжительность защиты, вероятно, составляет, по крайней мере, 20 лет и, возможно, пожизненно.

На данный момент миллионы лиц были вакцинированы против гепатита А. Существующие вакцины хорошо переносятся, и никаких серьезных побочных проявлений при их применении не было зарегистрировано. Противопоказания к вакцинации против гепатита А включают в себя наличие аллергической реакции на любой компонент вакцины. Вакцина против гепатита А может вводиться с другими вакцинами, включенными в Расширенную программу иммунизации, а также с вакцинами, обычно рекомендуемыми при поездках. Одновременное

введение сывороточного иммуноглобулина, по наблюдениям, не оказывает значительного влияния на формирование защитных антител.

Изучение постмаркетингового эпиднадзора необходимо для мониторинга долгосрочной защиты, индуцированной вакциной, и для определения необходимости бустерной дозы. Это особенно целесообразно в регионах с низкой эндемичностью, где естественная ревакцинация отсутствует.

Общая позиция ВОЗ по новым вакцинам

Вакцины для широкомасштабного применения общественным здравоохранением должны:

- соответствовать требованиям качества, как это определено в соответствующем политическом заявлении ВОЗ по качеству вакцины²;
- быть безопасными и оказывать значительное воздействие на саму болезнь во всех целевых группах населения;
- если предназначены для младенцев или детей младшего возраста, быть легко адаптируемыми к календарю прививок и времени проведения национальных программ иммунизации детей;
- не оказывать существенного влияния на иммунный ответ на другие вакцины, вводимые одновременно;
- разрабатываться в соответствии с общими техническими ограничениями, например, в отношении хранения в системе холодной цепи и возможностей хранения;
- иметь соответствующие цены для разных рынков.

Позиция ВОЗ по вакцинам против гепатита А

Все имеющиеся на данный момент вакцины против гепатита А хорошего качества и соответствуют вышеуказанным рекомендациям ВОЗ. Однако, они не лицензированы для введения детям в возрасте до одного года. Эффективность вакцин у детей в возрасте до одного года колеблется из-за воздействия материнских антител. Хотя имеющиеся вакцины вызывают долгосрочную защиту при введении двух доз с интервалом в 6-18 месяцев, высокая степень иммунитета приобретается после первой дозы. Исследования, направленные на изучение продолжительности иммунитета после одной дозы вакцины, всячески приветствуются.

Планирование широкомасштабных программ иммунизации против гепатита А должно включать тщательный анализ эффективности затрат и устойчивости различных стратегий по профилактике гепатита А, а также оценку возможных долгосрочных эпидемиологических последствий вакцинации при различных уровнях охвата.

² Документ WHO/VSO/GEN/96.02, который можно получить в центре документации VAB. Всемирная организация здравоохранения, 1211 Женева 27, Швейцария.

В странах с высокой эндемичностью контакт с ВГА является практически всеобщим в возрасте до 10 лет. В таких странах клиническая форма гепатита А обычно является незначительной проблемой общественного здравоохранения, и широкомасштабные усилия по иммунизации против этого заболевания не должны предприниматься.

В развитых странах с низкой эндемичностью и высоким уровнем заболеваемости в отдельных группах населения высокого риска иммунизация таких групп населения против гепатита А может быть рекомендована. В группы высокого риска входят инъекционные наркоманы, гомосексуалисты, люди, выезжающие в регионы высокого риска, и определенные этнические или религиозные группы. Однако, необходимо отметить, что программы иммунизации, направленные на отдельные группы высокого риска, могут иметь небольшое влияние на показатели заболеваемости гепатитом А на национальном уровне.

В районах средней эндемичности, где передача инфекции преимущественно происходит от одного человека к другому (часто с периодическими вспышками), борьба с гепатитом А может осуществляться путем широкомасштабных программ иммунизации.

Рекомендации по иммунизации против гепатита А в условиях вспышки зависят от эпидемиологии гепатита А в данном обществе и возможности быстрого осуществления широкомасштабной программы иммунизации. Применение вакцины против гепатита А для борьбы с обширными вспышками заболевания было наиболее успешным в небольших, компактных общинах, при условии начала вакцинации на ранних стадиях вспышки и достижения высокого охвата прививками широковозрастных групп населения. Усилия по вакцинации должны сопровождаться санитарным просвещением и улучшением санитарных условий.

Хотя бремя болезни, связанное с гепатитом А, во многих странах значительно, решение относительно включения вакцины против гепатита А в плановые программы иммунизации детей должно приниматься в контексте полного набора имеющихся водходов в иммунизации. Это включает в себя вакцины против гепатита В, гемофильной b инфекции, краснухи и желтой лихорадки, а также, в ближайшем будущем, пневмококковые вакцины, которые все вместе приведут, по всей вероятности, к более основательным результатам в решении проблем общественного здравоохранения.