

В.Г. Акимкин,
д.м.н., профессор, заведующий кафедрой
дезинфектологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

С.И. Коротченко,
к.м.н., начальник отдела по вопросам биологической
безопасности и профилактики инфекционных
заболеваний Министерство здравоохранения
и социального развития Российской Федерации

А.В. Алимов,
главный государственный санитарный врач
Приволжско-Уральского военного округа

В.А. Шевцов,
к.м.н., заведующий лабораторией кишечных вирусных
инфекций и молекулярной биологии Государственного
научно-исследовательского института
стандартизации и контроля медицинских
биологических препаратов имени Л.А. Тарасевича

V.G. Akimkin,
MD, prof., head of the chair of disinfectology
of the First MSMU named after I.M. Sechenov

S.I. Korotchenko,
PhD, head of the Department of biological safety
and prevention of infectious diseases
of the Ministry of health and social development
of Russia

A.V. Alimov,
chief state sanitary doctor of Volga-Urals
military district

V.A. Shevtsov,
PhD, head of the Laboratory of intestinal virus
infections and molecular biology of the
State Research Institute of standartization
and control of medical biological drugs

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ И ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ ГЕПАТИТА А В ОРГАНИЗОВАННЫХ КОЛЛЕКТИВАХ ВОЕННОСЛУЖАЩИХ. ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ВАКЦИНЫ «ГЕП-А-ИН-ВАК»

THE EPIDEMIOLOGICAL AND IMMUNOLOGICAL EFFECTIVENESS OF VACCINATION OF HEPATITIS A IN ORGANIZED GROUPS OF MILITARY PERSONNEL. IMMUNOLOGICALLY EFFECTIVE DOMESTIC VACCINE «HEP-IN-A-VAC»

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Василий Геннадьевич Акимкин, заведующий кафедрой дезинфектологии

Адрес: 117246, г. Москва, Научный проезд, д. 18

Телефон: 8 (495) 332-01-19

E-mail: vgakimkin@yandex.ru

Статья принята к печати: 10.12.2012

Аннотация. С 2004 г. заболеваемость гепатитом А военнослужащих по призыву сократилась более чем в 70 раз, что обусловлено прежде всего вакцинопрофилактикой. В статье дана характеристика поэтапной стратегии специфической профилактики гепатита А. Проведен сравнительный анализ иммунологической и эпидемиологической эффективности отечественной (ГЕП-А-ин-ВАК) и зарубежных вакцин. Показаны низкая реактогенность и достаточно высокая иммуногенность усовершенствованной вакцины ГЕП-А-ин-ВАК.

Annotation. Since 2004 the incidence of hepatitis A of conscripts declined by more than 70 times, which happened primarily due to vaccination. The paper under review presents the characteristics of a phased strategy of specific prevention of hepatitis A, provides the comparative analysis of the immunological and epidemiological effectiveness of domestic (HEP-A-in-VAC) and foreign vaccines. Showing low reactogenicity and immunogenicity of an improved high enough vaccine HEP-A-in-VAC.

Ключевые слова. Гепатит А, вакцинопрофилактика, иммунологическая и эпидемиологическая эффективность, ГЕП-А-ин-ВАК.

Key words. Hepatitis A, vaccination, immunological and epidemiological efficacy, HEP-A-in-VAC.

На протяжении последних семи лет (2004–2010 гг.) в динамике заболеваемости гепатитом А (ГА) личного состава Вооруженных Сил Российской Федерации (ВС) произошли значительные позитивные изменения. В анализируемый период отмечено снижение уровня заболеваемости военнослужащих по призыву более чем в 70 раз, что обусловлено, прежде всего, успешной реализацией в ВС программы иммунопрофилактики. Данная категория военнослужащих рассматривается как индикаторная группа эпидемиологического благополучия войск неслучайно, так как охватывает максимальный перечень особенностей, присущих организованным воинским коллективам. Следует отметить, что уровни заболеваемости военнослужащих по призыву ГА в последние три года анализируемого периода впервые после начала афганской кампании (декабрь 1979 г.) были ниже показателей заболеваемости населения Российской Федерации и составили в 2008, 2009 и 2010 гг. соответственно 0,041‰, 0,037‰ и 0,055‰ (для сравнения заболеваемость населения Российской Федерации в эти годы, соответственно, 0,081‰, 0,073‰ и 0,063‰) (рис.) [1–3].

Различия могут быть еще более выраженными при сравнении армейских показателей с данными заболеваемости в возрастной группе населения

18–27 лет. Это обусловлено отмечаемой по всем федеральным округам России тенденцией смещения заболеваемости населения ГА от детей в более старшие (20–29 лет) возрастные группы [4].

Взаимосвязь столь значимого снижения уровня заболеваемости военнослужащих ГА и проводимой в войсках (силах) иммунопрофилактики не вызывает сомнения, поскольку условия жизни и быта личного состава в период 2004–2010 гг. не претерпели существенных изменений. Это, прежде всего, относится к организации водоснабжения как ведущего фактора, оказывающего влияние на эпидемический процесс ГА. В указанный промежуток времени количество военных городков, где имелись проблемы с водоснабжением, оставалось стабильным из года в год. В 2008–2010 гг. ухудшились и другие показатели, характеризующие условия жизни и быта личного состава, значимые для оценки риска заболевания ГА (санитарное состояние объектов питания воинских частей, условия размещения и т.д.). Данная ситуация обусловлена резким увеличением численности призываемых контингентов (в 1,8–2,5 раза) при прежних возможностях объектов жизнеобеспечения военнослужащих.

Не следует сбрасывать со счетов и такой фактор, как расширение географии применения ВС, в том

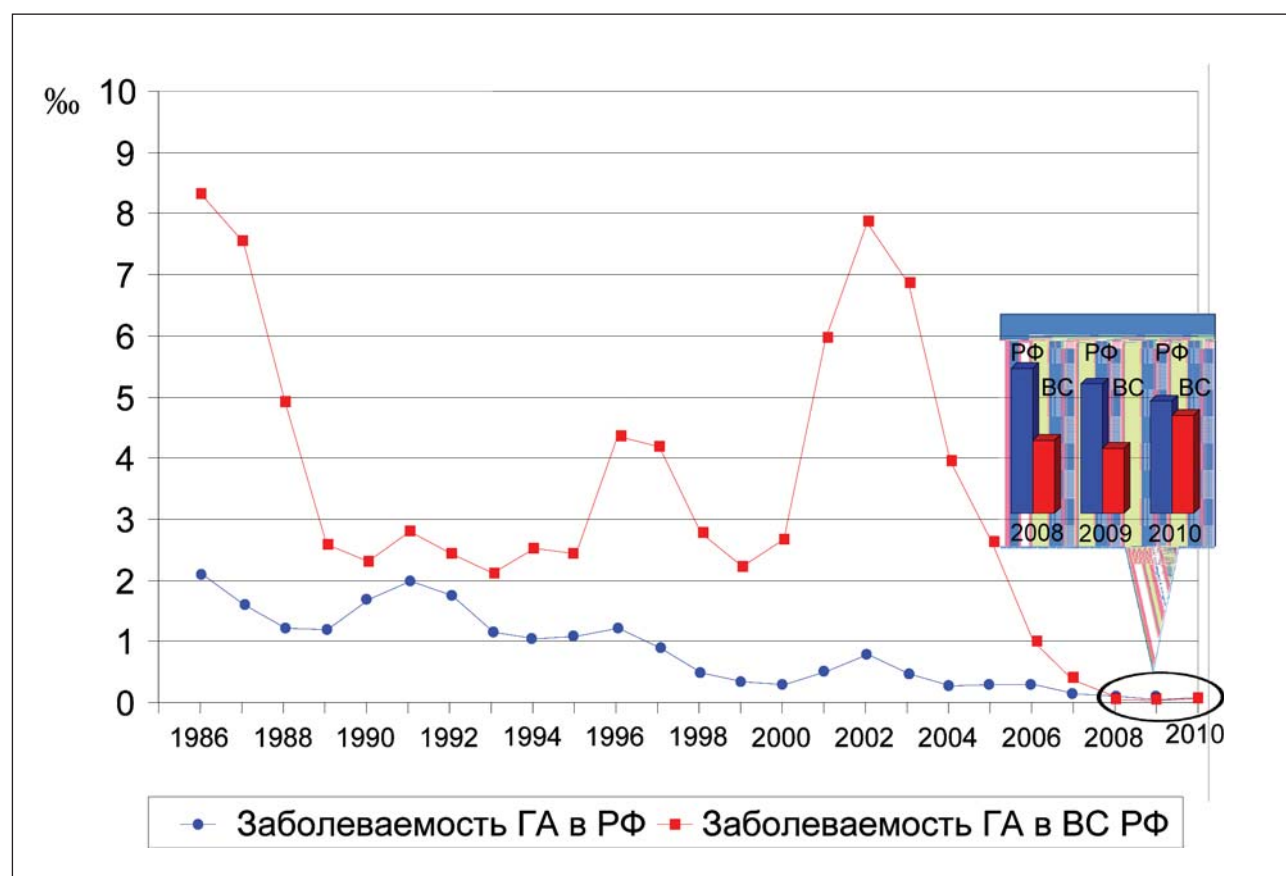


Рис. Многолетняя динамика заболеваемости ГА военнослужащих и населения РФ в 1986–2010 гг.

числе на эндемичных по ГА территориях (Южная Осетия, Абхазия, районы учений на территориях стран, входящих в ОДКБ и ШОС, дальние походы кораблей ВМФ).

Помимо вышеуказанных факторов существенно увеличивают риск распространения ГА среди личного состава ВС ряд негативных общероссийских тенденций [5]:

- снижение уровня коллективного иммунитета;
- высокая миграция населения, как в пределах России, так и между странами;
- частое возникновение вспышек ГА, в разных регионах России с большим числом пострадавших, преимущественно водного характера;
- наличие недостатков в санитарном благоустройстве мест проживания населения — прежде всего в качестве водоснабжения;
- крайне выраженная неравномерность (мозаичность) заболеваемости ГА на территории Российской Федерации (например, по данным за 2009 г. заболеваемость населения Рязанской области составила 38,60 на 100 тыс. населения, в то же время Орловской обл. — 0,97 и т.д.) и охвата вакцинацией населения (по данным за 2009 г., от десятков тысяч привитых в ряде субъектов страны до полного отсутствия прививок в 13 субъектах).

Таким образом, проблема ГА для ВС в современных условиях не утратила своей остроты, и решение ее в сложившейся обстановке представляется возможным только за счет иммунопрофилактики.

Выдающийся отечественный гепатолог В.М. Жданов в 80-х годах прошлого века писал: «Ситуация с гепатитом А напоминает ситуацию с полиомиелитом середины 50-х гг. Активная массовая иммунизация против полиомиелита позволила в короткие сроки снизить заболеваемость этой инфекцией до sporadических случаев. Для того чтобы достигнуть такого результата санитарно-гигиеническими мерами, потребовались бы десятилетия. Аналогично и при гепатите А» [6]. Актуальность этих слов в отношении современных ВС не вызывает сомнения.

Период широкого применения вакцин для профилактики ГА в ВС прошел ряд этапов, содержание

которых определялось финансовыми возможностями для их реализации, рынком разрешенных к применению вакцин, особенностями санитарно-эпидемиологической обстановки и другими аспектами.

Первый этап охватывал период «второй» чеченской кампании с 1999 по 2003 гг. Субъективными предпосылками для его реализации явились появление на отечественном рынке достаточного количества коммерческих препаратов и позитивные сдвиги в финансировании ВС. Вакцины использовались в значительной степени по эпидемическим показаниям. Прививались контактные в эпидемических очагах и военнослужащие воинских частей, дислоцированных на эндемичных территориях (Республика Таджикистан, Северо-Кавказский регион). Результатом данного этапа явилось снижение (в десятки раз до sporadического уровня) заболеваемости ГА военнослужащих указанных контингентов войск.

В последующем (2004–2007 гг.) происходило постепенное увеличение объема и расширение спектра применяемых вакцин, включая плановую вакцинацию военнослужащих групп риска на других территориях (Приволжский, Уральский, Дальневосточный регионы), что привело к снижению заболеваемости в десятки раз в целом по ВС.

Этап 2008–2010 гг. обусловлен введением с 01.01.2008 г. в ВС РФ нового календаря профилактических прививок и предусматривал закрепление полученных результатов за счет плановой вакцинации помимо групп риска целых категорий личного состава (военнослужащие по контракту частей постоянной готовности). Достигнутое в настоящее время санитарно-эпидемиологическое благополучие в ВС является следствием последовательной реализации всех указанных этапов иммунопрофилактики.

Таким образом, на современном этапе иммунопрофилактика лежит в основе комплекса мероприятий, направленных на профилактику заболеваемости ГА, и не имеет альтернативы.

Для иммунизации военнослужащих в различные временные периоды применялись следующие заре-

Таблица 1.

Иммунологическая эффективность применения вакцин импортного производства для профилактики вирусного гепатита А у военнослужащих после однократного введения (серонегативные)

Вакцина для профилактики гепатита А	Сроки обследования после однократного введения вакцины			
	Через 14 суток		Через 30 суток	
	Удельный вес серопротекции (≥22 мМЕ/мл), %	СГТА (мМЕ/мл)	Удельный вес серопротекции (≥22 мМЕ/мл), %	СГТА (мМЕ/мл)
«Аваксим» (Франция)	95,7	357,4	99,3	925,2
«Хаврикс-1440» (Бельгия)	36,8	55,4	87,5	126,8

Примечание СГТА — среднегеометрическая титров антител

гистрированные в Российской Федерации вакцины: «Аваксим» (Франция), «Геп-А-ин-Вак» (Россия), «Хаврикс-1440» (Бельгия). В течение всего периода применения вакцин для профилактики гепатита А среди военнослужащих проводилась динамическая оценка их иммунологической и эпидемиологической эффективности, результаты которой послужили основанием для приоритетности выбора вакцин при иммунизации военнослужащих как по эпидемическим показаниям, так и в плановом порядке (табл. 1) [7].

Критериями проводимой оценки применяемых вакцин являлись скорость иммунного ответа, напряженность формируемого специфического иммунитета, его продолжительность, а также эпидемиологическая эффективность используемой вакцины. Результаты проведенных многолетних наблюдений свидетельствуют о том, что наиболее высокими изучаемыми показателями обладает вакцина «Аваксим» (Франция), обеспечивающая формирование высокого уровня поствакцинального иммунитета не менее чем у 90% привитых через 14 суток после введения одной дозы, с продолжительностью сохранения протективных концентраций антител до 3–5 лет и абсолютной, по данным наших многолетних наблюдений, эпидемиологической эффективностью (коэффициент эффективности — 100%).

Специалистами Министерства обороны Российской Федерации постоянно осуществлялся мониторинг эффективности зарегистрированных в России вакцин для профилактики гепатита А и в 2008 г. повторно в инициативном порядке была изучена иммунологическая эффективность отечественной вакцины «Геп-А-ин-Вак» (серия № 90) с целью проведения ее сравнительной оценки с вакцинами импортного производства. В результате проведенных исследований установлено, что иммунологическая эффективность изученной в 2008 г. серии вакцины оказалась недостаточной для рекомендации ее к широкому использованию в интересах

вакцинации военнослужащих с учетом специфики выполняемых ими задач на эндемичных по гепатиту А территориях (протективные концентрации специфических антител имели менее 50% иммунизированных через 30 суток после введения одной дозы препарата) (табл. 2).

Вместе с тем, в последние годы в Российской Федерации проведена значительная работа по улучшению качества отечественной вакцины «Геп-А-ин-Вак». В 2009 г. предприятие-производитель ЗАО «Вектор-БиАльгам» сообщило об усовершенствовании технологии производства вакцины «Геп-А-ин-Вак», результатом чего явилось существенное улучшение качества препарата. Это стало возможным в результате модернизации производственного процесса накопления и очистки вирусного антигена. В частности:

- уменьшилось количество клеточной ДНК с 200 пг/мл до 100 пг/мл и ниже;
- снизилась концентрация общего белка со 125 мкг/мл до 9 мкг/мл и ниже;
- количество антигена увеличено до 320–340 ИФА ед. в 1 дозе для взрослых и до 160–180 ИФА ед. в 1 дозе для детей.

В 2009 г. отечественная вакцина «Геп-А-ин-Вак» впервые поступила на снабжение Вооруженных Сил Российской Федерации. В 2009–2010 гг. специалистами Главного центра государственного санитарно-эпидемиологического надзора (Минздрав России) повторно была проведена оценка антигенной активности вакцины «Геп-А-ин-Вак» (серия № 99). Изучение иммунологической эффективности применения вакцины «Геп-А-ин-Вак» проведено в одном из воинских коллективов учебного типа. Вакцину вводили однократно серонегативным военнослужащим, определенных по результатам предварительного серологического скрининга. Иммунологическую эффективность определяли в серологических исследованиях крови привитых с использованием иммуноферментного анализа (ИФА). Кровь отбирали у привитых на

Таблица 2.

Результаты определения концентрации специфических антител к вирусу гепатита А (анти-НАВ) через 14, 30 суток после однократного введения вакцины «Геп-А-ин-Вак», различных серий в 2008 и 2009 гг.

Вакцина для профилактики гепатита А «Геп-А-ин-Вак»	Сроки обследования после однократного введения вакцины							
	Через 14 суток				Через 30 суток			
	Кол-во исследований сывороток	Общий уровень сероконверсий, %	Удельный вес серопротекции (≥ 22 мМЕ/мл), %	СГТА (мМЕ/мл)	Кол-во исследований сывороток	Общий уровень сероконверсий, %	Удельный вес серопротекции (≥ 22 мМЕ/мл), %	СГТА (мМЕ/мл)
Серия (С90), применяемая в 2008 г.	138	24,6	11,6	52,2	138	74,6	48,6	53,2
Серия (С99), применяемая в 2009 г.	52	66,7	37,8	48,8	56	97,8	87,8	159,4

14-е, 30-е сутки и через 6 месяцев (183 дня) после вакцинации. С целью определения уровня антител к вирусному гепатиту А использовали тест-систему для постановки ИФА «Monolisa Total-HAV PLUS» производства фирмы «Bio-Rad» (США) и спектрофотометр MRX фирмы «Dynex Technologies». В реакции ИФА определяли суммарные антитела к вирусу гепатита А. При исследовании сывороток крови, по рекомендации ГИСК им. Л.А. Тарасевича и в соответствии с инструкцией к использованию тест-системы, протективной концентрацией считали наличие специфических антител в сыворотке крови не менее 22 мМЕ/мл.

В результате исследования, проведенного в 2009–2010 гг., установлено, что через 14 суток после однократной иммунизации вакциной «Геп-А-ин-Вак» общий удельный вес вакцинированных с сероконверсией составил 66,7%, в т.ч. удельный вес лиц с наличием серопротективной концентрации антител составил 37,8%, а через 30 суток — 97,8% и 87,8%, соответственно. СГТА у иммунизированных составила через 14 суток — 48,8 мМЕ/мл, через 30 суток — 159,4 мМЕ/мл, что свидетельствует о напряженном коллективном иммунитете против гепатита А даже после введения одной дозы вакцины. Поствакцинальные осложнения и общие реакции после введения вакцины не зарегистрированы. Местные поствакцинальные реакции (болезненность и гиперемия в месте укола) отмечены у 1,4% привитых с исчезновением через 1–2 суток (см. табл. 2).

Учитывая, что массовое применение вакцинопрофилактики гепатита А в организованных коллективах военнослужащих не будет предполагать проведение предварительного серологического скрининга, мы проанализировали иммунологический эффект введения одной дозы вакцины «Геп-А-ин-Вак» ранее не болевшим и не вакцинированным против ГА военнослужащим. Результаты обследования привитых позволили установить, что удельный вес сероконверсий с уровнем концентрации специфических антител ≥ 22 мМЕ/мл через 14 суток составил 61,5%, СГТА — 97,1 мМЕ/мл, а через 30 суток — 87,5% и 224,3 мМЕ/мл, соответственно. Существенное различие в количественных показателях удельного веса лиц с уровнем концентрации специфических антител ≥ 22 мМЕ/мл через 14 суток после вакцинации «Геп-А-ин-Вак» среди данных иммунизированных по сравнению с вакцинацией серонегативных лиц (см. табл. 2) может свидетельствовать об определенном бустер-эффекте вакцинации для тех, кто уже имел специфические антитела к гепатиту А на момент проводимой вакцинации. Полученные результаты свидетельствуют о том, что такая категория военнослужащих (возраст 18–20 лет) может составлять 20–25% в общей структуре коллектива [7].

Для оценки продолжительности сохранения иммунных сдвигов по аналогичным методикам исследована кровь лиц опытной группы (серонегативные) через 6 месяцев после однократной вакцинации препаратом серии С99. При обследовании 124 человек общий уровень сероконверсий составил 85,5% (106 чел.), удельный вес серопротекции — 69,4% (86 чел.), среднегеометрический титр — 64,5 мМЕ/мл. Таким образом, однократная иммунизация вакциной «Геп-А-ин-Вак» последних серий выпуска обеспечивает надежную иммунную защиту до 70% привитых через 6 месяцев после вакцинации.

В соответствии с реализацией полного цикла иммунизации — через 6 месяцев после введения первой дозы вакцины военнослужащие были ревакцинированы вакциной «Геп-А-ин-Вак» серии С99. При изучении сывороток крови, забранных через 3 мес. от 49 ревакцинированных, установлен 100% уровень сероконверсии и серопротекции. Среднегеометрический титр концентрации специфических антител был весьма высоким и составил 1537,2 мМЕ/мл. Содержание специфических антител к вирусу ГА во всех сыворотках было более 40 мМЕ/мл.

Результаты полученных нами в 2009–2011 гг. научных данных свидетельствуют о существенном улучшении качества серий отечественной вакцины «Геп-А-ин-Вак», произведенных в 2009 г. по сравнению с сериями выпуска 2000–2008 гг. Усовершенствованная отечественная вакцина «Геп-А-ин-Вак» обеспечивает высокий уровень иммунологической защиты вакцинированных после однократного применения препарата в короткие сроки, ревакцинированных лиц и по своим характеристикам соответствует отдельным зарубежным аналогам, что позволяет ее рекомендовать для плановой вакцинации военнослужащих и защиты гражданского населения страны от гепатита А.

ВЫВОДЫ

1. Проблема ГА для ВС в современных условиях не утратила своей остроты, что обусловлено сохранением условий для его широкого распространения среди личного состава.

2. Иммунопрофилактика является решающим фактором обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия по ГА личного состава ВС и не имеет на сегодняшний день альтернативы.

3. Результаты проводимой многолетней работы в ВС по иммунопрофилактике личного состава свидетельствуют о высокой эпидемиологической эффективности реализации данного профилактического направления, что обеспечило снижение уровня заболеваемости личного состава ГА более чем в 70 раз за последние 7 лет.

4. Усовершенствованная отечественная вакцина «Геп-А-ин-Вак» обеспечивает высокий уровень иммунологической защиты вакцинированных после однократного применения препарата в короткие сроки, ревакцинированных лиц и по своим характеристикам соответствует отдельным зарубежным аналогам, что позволяет ее рекомендовать для широкой плановой вакцинации военнослужащих и населения против гепатита А.

Список литературы

1. О санитарно-эпидемиологической обстановке в Российской Федерации в 2008 году: Государственный доклад. — М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2009. — 467 с.
2. О санитарно-эпидемиологической обстановке в Российской Федерации в 2009 году: Государственный доклад. — М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2010. — 456 с.
3. Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации за январь-декабрь 2010 г. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека // [www.rosпотребнадzor.ru](http://www.rosпотребнадзор.ru).
4. Вирусные гепатиты в Российской Федерации: 2009. Справочник / Под ред. Онищенко Г.Г., Желткова А.Б. — СПб.: НИИЭМ им. Пастера, 2009. — с. 13.
5. *Шахгильдян И.В.* Современные эпидемиологические особенности гепатита А, обосновывающие целесообразность проведения универсальной массовой вакцинации. Опыт и перспективы ее реализации в России // Доклад на научно-практической конференции «Актуальные вопросы эпидемиологии и профилактики гепатита А» 8 июня 2010 г. — М., 2010.
6. Вирусные гепатиты = Viral hepatitis: нерешенные вопросы проблем вирусных гепатитов: Сборник научных трудов Института вирусологии им. Д.И. Иванковского / Под ред. Жданова В.М., Кетиладзе Е.С. — М., 1984. — 237 с.
7. *Акимкин В.Г., Огарков П.И., Коротченко С.И.* и др. Иммунопрофилактика гепатита А в организованных коллективах военнослужащих // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2010. — № 3. — С. 75–80.