

УДК 616.36-002-084 (470.44.) (045)

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ГЕПАТИТА А НА ФОНЕ ПОСТЭКСПОЗИЦИОННОЙ ВАКЦИНАЦИИ**¹Шульдяков А.А., ²Романцов М.Г., ¹Лефтерова О.А., ¹Ляпина Е.П., ¹Лиско О.Б.,
¹Наркайтис Л.И.**

¹ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского», Министерства здравоохранения России, Саратов, e-mail: Shuldaykov@mail.ru, Olgalefterova@lu.ru, lmn_son@rambler.ru, olgalisko.2014@yandex.ru, LNarkaytis@gmail.com;

²ГБОУ ВПО «Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург, e-mail: mr812@bk.ru

Изучена возможность и безопасность применения экстренной активной иммунизации при манифестных формах гепатита А на основании исследования особенностей течения гепатита А на фоне постэкспозиционной вакцинации. Проведено клиническое наблюдение за 245 больными гепатитом А, которые были разделены на две группы: основную составили 87 человек, получившие прививку вакциной «Хаврикс» в очаге инфекции и в последующем заболевшие гепатитом А и группа сравнения из 158 больных гепатитом А с естественным течением инфекционного процесса. Безопасность использования экстренной иммунизации с применением вакцины «Хаврикс» подтверждена отсутствием отрицательного влияния вакцинации на основные клинические и лабораторные характеристики манифестных форм болезни у привитых постэкспозиционно.

Ключевые слова: гепатит А, вакцинация, вакцина «Хаврикс»

PECULIARITIES OF THE COURSE OF HEPATITIS A IN THE BACKGROUND OF POST-EXPOSURE VACCINATION**¹Shuldyakov A.A., ²Romantzov M.G., ¹Lefterova O.A., ¹Laypina E.P., ¹Lisko O.B.,
¹Narkayitis L.I.**

¹Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Saratov, e-mail: Shuldaykov@mail.ru, Olgalefterova@lu.ru, lmn_son@rambler.ru, olgalisko.2014@yandex.ru, LNarkaytis@gmail.com;

²North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, e-mail: mr812@bk.ru

The feasibility and safety of use of active immunization in the manifested forms of hepatitis A based on the study of the characteristics of the course of hepatitis on the background of post-exposure vaccination has been carried out. Clinical observation of 245 patients with hepatitis A has been conducted, who were divided into two groups: the main group included 87 people, vaccinated with «Havrix» in the hotbed of infection with following hepatitis A. The comparison group consisted of 158 patients with hepatitis with a natural course of infectious process. The safety of use of emergency immunization with «Havrix» confirmed by the absence of negative impact of vaccination on the main clinical and laboratory characteristics of the manifested forms of the disease in people with post-exposure vaccination.

Keywords: hepatitis A, vaccination, HAVRIX vaccine

Глобальное распространение гепатита А (ГА), высокие показатели заболеваемости без явной тенденции к снижению, преимущественное поражение детей и лиц молодого возраста определяют значимость данной инфекции [1, 9, 10]. Большое значение имеет комплекс мер, обеспечивающих пресечение фекально-орального пути передачи вируса ГА. Однако создание искусственного иммунитета путем вакцинации также играет важную роль в борьбе с инфекцией. В настоящее время не вызывает сомнений целесообразность и эффективность массовой плановой вакцинации против ГА в странах с высоким уровнем заболеваемости [9,10,11]. При снижении показателей общей заболеваемости ГА и в условиях систе-

матически возникающих вспышек инфекции единственным методом регуляции и купирования эпидемического процесса может стать экстренная вакцинация [2, 3, 5].

Цель работы: изучить возможность и безопасность применения экстренной активной иммунизации против ГА в очаге инфекции на основании исследования особенностей течения гепатита А на фоне постэкспозиционной вакцинации.

Материалы и методы исследования

Исследованы особенности развития патологического процесса у пациентов с манифестными формами ГА на фоне постэкспозиционной вакцинации препаратом «Хаврикс» [7,8]. С этой целью были проведены клинические наблюдения у 245 больных ГА. Все больные были разделены на две группы: основ-

ную составили 87 человек, которые получили прививку вакциной «Хаврикс» в возрастной дозировке (в инкубационном или преджелтушном периоде) и в последующем заболели гепатитом; группа сравнения была сформирована из 158 больных ВГА с естественным течением инфекционного процесса. Обследовались пациенты в возрасте от 7 до 30 лет, которые были разделены на три равномерные возрастные группы: 7–14, 15–22 и 23–30 лет. Мужчин было 135 человек (53,8%), женщин – 114 человек (46,2%). Диагноз «гепатит А» и его форма по тяжести устанавливался на основании эпидемиологических данных (факт водной вспышки инфекции), клинических критериев, лабораторных исследований (анти-HAV класса IgM) в соответствии с общепринятыми классификациями [1, 9, 10]. Из исследования исключались больные с хроническими гепатитами, обострением сопутствующих соматических заболеваний. Сравнительный анализ между группами проводился с учетом возрастной группы, тяжести патологии. Тяжелых форм ГА на фоне вакцинации в очаге зарегистрировано не было, в исследование включены пациенты с легкими, средне-тяжелыми формами. Ведение пациентов осуществлялось в соответствии с общепринятыми рекомендациями [9, 10] с проведением лабораторных

(общий и прямой билирубин, тимоловая проба, активность АлАТ и др.) и, при необходимости, инструментальных (УЗИ и др.) исследований.

Результаты исследования и их обсуждение

В 1-й группе (87 человек) заболевание развивалось на фоне прививки против ГА, которая была проведена в инкубационном или самом начале продромального периода, во 2-й группе (158 человек) наблюдали естественное течение инфекционного процесса. Гепатит в большинстве случаев (1-я группа – 92,0%, 2-я – 89,2%) характеризовался цикличностью течения со сменой преджелтушного, желтушного периодов и наступлением реконвалесценции.

В очаге инфекции прививались преимущественно лица из организованных коллективов (школы и др.), поэтому в 1-й группе детей и пациентов молодого возраста оказалось несколько больше, чем во 2-й (табл. 1).

Таблица 1

Основные клинические показатели у больных гепатитом А
в исследуемых группах, (М ± m)

Группы	1-я группа (привитые) (n = 87)						
	легкая форма (n = 72)			средне-тяжелая форма (n = 15)			
	7–14 (n = 48)	15–22 (n = 21)	23–30 (n = 3)	7–14 (n = 4)	15–22 (n = 7)	23–30 (n = 4)	
1	2	3	4	5	6	7	
Форма по тяжести, %	92,3	72,4	42,9	6,7	27,6	57,1	
Интоксикация, дни	2,1 ± 0,1	2,5 ± 0,3	2,7 ± 0,3	3 ± 0,4	3,9 ± 0,3	5,5 ± 0,3	
Размеры печени, см	При поступлении	2,1 ± 0,2	2,2 ± 0,4	2,7 ± 0,3	2,5 ± 0,3	2,7 ± 0,4	2,8 ± 0,5
	На 7–10-й день	3,1 ± 0,4	2,4 ± 0,3	2,7 ± 0,3	2,8 ± 0,5	2,8 ± 0,4	2,8 ± 0,3
	На 13–15-й день	2,7 ± 0,3	2,3 ± 0,3	2,3 ± 0,3	2,3 ± 0,3	2,7 ± 0,3	2,8 ± 0,5

Окончание табл. 1					
2-я группа (непривитые) (n = 158)					
легкая форма (n = 109)			средне-тяжелая форма (n = 49)		
8			9		
7–14 (n = 48)	15–22 (n = 46)	23–30 (n = 15)	7–14 (n = 6)	15–22 (n = 30)	23–30 (n = 13)
88,9	60,5	53,6	11,1	39,5	46,4
2,2 ± 0,2	2,5 ± 0,2	2,8 ± 0,3	3,2 ± 0,3	4,0 ± 0,4	5,8 ± 0,4
2, ± 0,3	2,2 ± 0,2	2,8 ± 0,3	2,5 ± 0,2	2,9 ± 0,3	2,7 ± 0,5
2,9 ± 0,2	2,4 ± 0,2	2,8 ± 0,1	2,8 ± 0,3	3,0 ± 0,2	2,8 ± 0,5
2,8 ± 0,3	2,2 ± 0,1	2,6 ± 0,3	2,8 ± 0,3	2,8 ± 0,3	2,7 ± 0,2

Примечание. *– достоверные различия между 1-й и 2-й группами (в подгруппах, сопоставимых по тяжести и возрасту) по t-критерию Стьюдента (p ≤ 0,05).

Именно с этим связана незначительно большая частота легких форм в 1-й группе по сравнению со 2-й, так как известно, что у детей средне-тяжелые и тяжелые формы ГА встречаются реже, чем у взрослых [9, 10].

Большинство пациентов поступило в стационар в первые дни желтушного периода. Так, на 1–3-й день желтухи госпитализировано в 1-й группе 80 человек (92,0%), во 2-й – 141 человек (89,2%), на 4–6-й день – 7 человек (8,0%) и 17 человек (10,8%) соответственно. Продолжительность преджелтушного периода составила в 1-й группе $4,2 \pm 1,0$ дней, во 2-й – $4,7 \pm 0,6$ дней (табл. 1), ($p > 0,05$).

У всех обследованных ГА протекал с синдромом желтухи, выраженность которого коррелировала с тяжестью заболевания и варьировалась от субиктеричности кожных покровов и склер при легких формах до значительно выраженной желтухи при средне-тяжелых формах. Длительность сохранения иктеричности кожи и склер у больных со средне-тяжелыми формами была больше ($16,7 \pm 1,1$ дней в 1-й группе и $16,4 \pm 1,2$ дней – во 2-й), чем при легких формах болезни ($9,2 \pm 1,2$ дней в 1-й группе и $9,4 \pm 0,9$ дней – во 2-й). Между 1-й и 2-й группами достоверных различий не выявлено, также как и не было их при сравнении сопоставимых возрастных групп (7–14, 15–22 и 23–30 лет) (табл. 1). При оценке длительности желтухи в возрастном аспекте было установлено, что в обеих группах имела прямая средней силы достоверная связь ($p < 0,05$) между продолжительностью желтушного синдрома и возрастом пациентов.

Симптомы интоксикации свидетельствовали о тяжести вирусного гепатита. Большинство больных легкими формами ГА (в 1-й группе – 81,9%, во 2-й – 85,3%) уже в первые дни после госпитализации практически не предъявляли жалоб. При средне-тяжелых формах заболевания интоксикационный синдром сохранялся в течение нескольких дней после наступления желтушного периода. При анализе динамики исчезновения симптомов интоксикации в зависимости от формы заболевания по тяжести и от возраста пациентов установлено, что существенных различий между 1-й и 2-й группами не было (табл. 1).

У всех больных при поступлении в стационар отмечена различная степень увеличения размеров печени (табл. 1). Несколько более выраженной была гепатомегалия в группах со среднетяжелыми формами болезни. Представленные в таблице 1 дан-

ные о размерах печени при поступлении в стационар и в динамике болезни в зависимости от наличия прививки не выявили достоверной разницы между группами. Возраст больных существенно ($p < 0,05$) прямо коррелировал с увеличением печени в 1-й ($r = 0,69$) и 2-й ($r = 0,62$) группах только при поступлении в стационар; в дальнейшем эта зависимость исчезала. Увеличенные размеры селезенки были зафиксированы у 4 человек (4,6%) в 1-й группе и 7 человек (4,4%) во 2-й группе. В динамике сокращение селезенки происходило во всех случаях к 7–10-му дню от момента поступления.

При анализе уровня общего и прямого билирубина у больных при поступлении в стационар установлено, что в сопоставимых по возрасту и тяжести подгруппах существенных отличий между привитыми и непривитыми не было. К 7–10-му и 13–15-му дням показатели билирубина отчетливо снижались, причем более высокими темпами и в 1-й, и во 2-й группах у больных со средне-тяжелыми формами болезни. Существенных различий между вакцинированными и больными с естественным течением ГА в эти сроки обследования при легких и средне-тяжелых формах болезни в трех возрастных группах не отмечено (табл. 2).

Во всех группах при поступлении тимоловая проба была увеличена, причем несколько выше у больных со средне-тяжелыми формами болезни. Существенных различий в показателях тимоловой пробы между привитыми и непривитыми в сопоставимых по тяжести и возрасту категориях не отмечено. К 7–10-му и 13–15-му дням болезни параметры ее снижались во всех подгруппах приблизительно равными темпами (достоверных отличий не выявлено). Показатели активности АлАТ, в 1-й и 2-й группах были повышенными при поступлении больных в стационар при легких и средне-тяжелых формах ГА в 5–6 раз, причем существенных отличий в различных по тяжести, возрасту, особенностям развития болезни (привитые и непривитые) группах не было. Достоверных отличий по активности АлАТ в динамике патологического процесса в возрастном аспекте, а также между вакцинированными и лицами с естественным течением болезни не было выявлено (табл. 2).

Показатели периферической крови (эритроциты, лейкоциты, СОЭ, гемоглобин, относительное количество лимфоцитов) были в пределах физиологической нормы или незначительно отклонялись от нее у большинства обследуемых.

Таблица 2

Длительность сохранения основных клинических признаков у больных гепатитом А в исследуемых группах, ($M \pm m$)

Группы		1-я группа (привитые) (n = 87)					
		легкая форма (n = 72)			среднет-тяжелая форма (n = 15)		
		7–14 (n = 48)	15–22 (n = 21)	23–30 (n = 3)	7–14 (n = 4)	15–22 (n = 7)	23–30 (n = 4)
1		2	3	4	5	6	7
Длительность желтухи, дни		5,8 ± 0,9	10,6 ± 0,9	11,3 ± 2,9	14,5 ± 1,3	15,2 ± 0,8	20,3 ± 1,5
Уровень трансаминаз АлТ, АсТ мкмоль/л	При поступлении	3,1 ± 0,2	3,7 ± 0,3	3,8 ± 0,6	3,3 ± 0,4	3,5 ± 0,7	3,2 ± 0,8
	На 7–10-й день	1,4 ± 0,1	1,4 ± 0,1	1,3 ± 0,1	1,3 ± 0,1	1,1 ± 0,2	1,3 ± 0,1
	На 13–15-й день	0,9 ± 0,2	0,8 ± 0,4	0,9 ± 0,6	0,9 ± 0,1	0,8 ± 0,2	0,9 ± 0,1
Общий билирубин, мкмоль/л	При поступлении	54,8 ± 3,5	64,2 ± 4,4	65 ± 4,1	117,1 ± 12,2	120,3 ± 8	145,7 ± 23
	На 7–10-й день	16,8 ± 1,0	19,5 ± 1,5	22 ± 3,2	21,9 ± 2,1	23,3 ± 2,4	28,2 ± 4,2
	На 13–15-й день	14,3 ± 0,8	14,8 ± 0,9	16,2 ± 0,7	16,7 ± 0,6	17,1 ± 0,5	19,2 ± 0,8

Окончание табл. 2

2-я группа (непривитые) (n = 158)					
легкая форма (n = 109)			средне-тяжелая форма (n = 49)		
8			9		
7–14 (n = 48)	15–22 (n = 46)	23–30 (n = 15)	7–14 (n = 6)	15–22 (n = 30)	23–30 (n = 13)
5,7 ± 0,4	10,7 ± 0,5	11,7 ± 1,2	13,9 ± 1,8	15,7 ± 0,8	19,6 ± 0,9
3,2 ± 0,1	3,2 ± 0,2	3,1 ± 0,3	3,1 ± 0,2	3,2 ± 0,1	3,3 ± 0,1
1,3 ± 0,2	1,4 ± 0,2	1,5 ± 0,2	1,1 ± 0,3	1,3 ± 0,1	1,2 ± 0,2
0,9 ± 0,1	0,9 ± 0,1	1 ± 0,1	0,9 ± 0,2	0,9 ± 0,1	0,8 ± 0,1
51,3 ± 4,1	56,6 ± 3,5	73 ± 11,5	126 ± 14,0	123,6 ± 6,5	148,8 ± 13
16,7 ± 0,7	17 ± 1,4	20,8 ± 1,6	18 ± 1,5	23,2 ± 3,4	31 ± 6,2
14,5 ± 0,4	14,7 ± 0,6	16,5 ± 0,4	16,6 ± 0,4	17,1 ± 0,7	18,8 ± 0,9

Примечание. * – достоверные различия между 1-й и 2-й группами (в подгруппах, сопоставимых по тяжести и возрасту) по t-критерию Стьюдента ($p \leq 0,05$).

При анализе клинической картины особенностей течения преджелтушного периода у больных ГА на фоне постэкспозиционной прививки установить не удалось.

Частота средне-тяжелых форм ГА в сравнении с легкими увеличивалась с возрастом больных и после постэкспозиционной вакцинации, и при естественном течении инфекции, а различия между группами по тяжести, которые были установлены нами, обусловлены несколько более молодым возрастом больных в 1-й группе. Купирование гепатомегалии протекало с достоверно равной скоростью у всех пациентов, что свидетельствует об

отсутствии отрицательных эффектов вакцинации на клинические характеристики печени у вакцинированных. Сроки исчезновения желтухи, динамика синдрома цитолиза, тимоловая проба свидетельствовали об отсутствии негативных эффектов прививки на развитие гепатита [7].

Оценка клинико-биохимических проявлений болезни в зависимости от возраста выявила, что как для ГА на фоне прививки, так и для естественного развития инфекционного процесса была свойственна прямая зависимость между выраженностью, длительностью симптомов гепатита и возрастом больных [7, 8].

С учетом полученных результатов можно сделать заключение, что постэкспозиционная прививка против ГА не являетсяотягчающим фактором в развитии гепатита и не изменяет известной закономерности относительно более легкого течения болезни у детей, чем у взрослого контингента.

Выводы

1. В сопоставимых по тяжести группах больных ГА, развившегося на фоне постэкспозиционного введения вакцины, относительно благоприятное течение болезни с более высокими темпами нормализации основных клинико-лабораторных показателей обратно коррелирует с возрастом пациентов. Аналогичная картина наблюдается и при естественном развитии патологического процесса при ГА.

2. Постэкспозиционная прививка против ГА в очаге инфекции не оказывает существенного влияния на основные клинические характеристики манифестных форм гепатита, что предоставляет возможность выбора активной тактики в борьбе со вспышками заболевания, без проведения скрининга на перенесенный ГА.

3. Динамика основных лабораторных показателей у больных легкими и средне-тяжелыми формами ГА, развившегося на фоне постэкспозиционной прививки препаратом «Хаврикс», свидетельствует об отсутствии значимого влияния вакцинации на важнейшие звенья патологического процесса у больных с гепатитом.

Список литературы

1. Баранова И.П., Зыкова О.А., Коннова О.А. Характеристика гепатита А при водных вспышках и спорадических случаях заболевания // Инфекционные болезни. – 2004. – Т. 2, № 1. – С. 90–91.
2. Лефтерова О.А. Активная и пассивная иммунопрофилактика при ликвидации водных вспышек гепатита А: сравнительный аспект. / О.А. Лефтерова, А.А. Шульдяков, Е.В. Капкина. // Эпидемиология и вакцинопрофилактика – 2004. – № 6 (19). – С. 28–32.
3. Лефтерова О.А. К вопросу о специфической профилактики гепатита А. / А.А. Шульдяков, О.А. Лефтерова, Г.М. Кожевникова. // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2004. – № 5(18). – С. 31–35.
4. Современные подходы при проведении специфической профилактики гепатита А в условиях вспышки заболевания / О.А. Лефтерова, А.А. Шульдяков, В.И. Завалев и др. // Аллергология и иммунология. – 2001. – Т. 2, № 2. – С. 57.
5. Лефтерова О.А. К вопросу о целесообразности предвакцинального скрининга при вакцинации против гепатита А. / О.А. Лефтерова, А.А. Шульдяков, Д.В. Медведев. // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. – 2004. – № 1. – С. 164–166.
6. Специфическая профилактика гепатита А / Лефтерова О.А. Шульдяков А.А., Медведев Д.В. и др. // Детские инфекции. – 2003. – № 1. – С. 48–50.
7. Лефтерова О.А., Шульдяков А.А. Оценка поствакцинальных реакций на фоне активной профилактики гепатита А в условиях водной вспышки. // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. – 2004. – № 2 (5). – С. 124–126.
8. Лефтерова О.А., Шульдяков А.А. Поствакцинальные реакции на фоне активной постэкспозиционной профилактики гепатита А в условиях водной вспышки. // Инфекционные болезни. – 2004. – Т. 2, № 1. – С. 43–45.
9. Покровский В.И., Пак С.Г., Брико Н.И., Данилкин Б.К. Инфекционные болезни и эпидемиология: учебник для вузов – М.: ГЭОТАРМедиа, 2008. – 832 с.
10. Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я. Инфекционные болезни: Национальное руководство – М.: ГЭОТАР-Медиа, – 2009. – 1049 с.
11. Wagstaff A.J., Plosker G.L., Balfour J. Inactivated hepatitis A vaccine (HM175 strain). A preliminary review of its immunogenicity, protective potential and tolerability in at-risk patients // Clin. Immunother. – 1996. – Vol. 6(1):68–8.