



**Всемирная организация
здравоохранения**

Европейское региональное бюро

Еженедельный эпидемиологический бюллетень

13 июля 2012 г., 87-й год
№ 28-29, 2012, 87, 261-276

<http://www.who.int/wer>

Документ по позиции ВОЗ относительно вакцин против гепатита А - июль 2012 г.

В соответствии с возложенными на организацию обязанностями предоставлять государствам-членам информацию по политике в области здравоохранения ВОЗ публикует серию регулярно обновляемых документов с изложением своей позиции по вакцинам и их комбинациям, которые используются против болезней, представляющих международное значение для общественного здравоохранения. Эти документы, в первую очередь, касаются использования вакцин в рамках широкомасштабных программ иммунизации, они обобщают основную информацию о соответствующих болезнях и вакцинах и излагают текущую позицию ВОЗ относительно их использования в глобальном контексте.

Документы рассматриваются внешними экспертами и сотрудниками ВОЗ, затем рассматриваются и утверждаются Стратегической консультативной группой экспертов ВОЗ (СКГЭ) по иммунизации (<http://www.who.int/immunization/sage/en/>). Эти документы предназначены для использования, в основном, сотрудниками национальных служб здравоохранения, руководителями программ иммунизации и членами национальных консультативных технических групп по иммунизации. Они также могут представлять интерес для международных финансирующих агентств, консультативных групп по вакцинам, производителей вакцин, медицинской общественности, научных изданий и населения.

С момента публикации первого документа по позиции ВОЗ относительно вакцин против гепатита А в 2000 году произошли изменения в эпидемиологической картине инфекции в нескольких странах, возросли поставки вакцин против гепатита А и появились новые данные в отношении их пользы для общественного здравоохранения. Кроме того, в 2010 году Всемирная ассамблея здравоохранения приняла резолюцию по вирусному гепатиту (ВАЗ 63.18), предлагающую всеобъемлющий подход по профилактике и борьбе с гепатитом.

Этот документ заменяет документ по позиции ВОЗ 2000 года относительно вакцин против гепатита А и включает самые последние разработки в этой области. Рекомендации по использованию вакцин против гепатита А обсуждались членами СКГЭ на совещаниях в ноябре 2011 года и в апреле 2012 года. Данные, представленные на этих совещаниях, можно получить на сайте <http://www.who.int/immunization/sage/previous/en/index.html>.

Эпидемиология вирусного гепатита А

Гепатит А вызывается вирусом гепатита А (ВГА), который передается преимущественно фекально-оральным путем или при употреблении зараженной пищи и воды, либо при непосредственном контакте с инфицированным лицом. Заболеваемость гепатитом А четко зависит от социально-экономических индикаторов; с ростом доходов и при доступности чистой воды и адекватных санитарных условиях заболеваемость гепатитом А снижается¹.

Существует два источника получения информации, которая может использоваться для оценки бремени заболевания, ассоциируемого с ВГА: (i) выборочные серологические обследования, оценивающие пораженность инфекцией, приобретенной в прошлом, и (ii) системы отчетности, которые позволяют оценить заболеваемость или смертность от острого гепатита А². Для целей этого документа уровни эндемичности классифицировались на основе пораженности, выявленной серологическим методом, следующим образом: высокий уровень ($\geq 90\%$ к возрасту 10 лет); средний ($\geq 50\%$ к возрасту 15 лет с $< 90\%$ к возрасту 10 лет); низкий ($\geq 50\%$ к возрасту 30 лет с $< 50\%$ к возрасту 15 лет) и очень низкий ($< 50\%$ к возрасту 30 лет).

Серологические обследования на пораженность основаны на выявлении антител анти-ВГА класса G (IgG). Установление серопораженности по возрастам позволяет опосредованно оценить уровни повозрастной заболеваемости инфекцией, и это является наилучшим способом описать ситуацию по гепатиту А в стране³. Повозрастная серопораженность предоставляет возможность для оценки восприимчивости возрастных групп к новой инфекции и полезна для понимания концепции перехода и сдвига риска к возрастным группам населения, которые не были инфицированы в детстве. Для оценки национального бремени заболевания, ассоциированного с гепатитом А, страны могут выбрать изучение данных демографических регистрационных систем, эпиднадзора за острым заболеванием и информационных систем, связанных со здоровьем, выделяя скоротечную форму заболевания и/или причины для трансплантации печени. Такая информация важна для выявления лиц и групп высокого риска, которым необходимо соблюдать профилактические меры.

На основе происходящей переоценки глобального бремени гепатита А предварительные расчеты ВОЗ предполагают рост числа случаев острого гепатита А с 117 миллионов в 1990 году до 126 миллионов случаев в 2005 году (и число смертельных исходов – с 30 283 в 1990 году до 55 245 в 2005 году)^{1,2}. Увеличенное число случаев, по расчетам, отмечалось в возрастных группах 2-14 лет и старше 30 лет.

Картина серопораженности географически варьирует¹. В большинстве регионов с низкими доходами, включая страны Африки, расположенные к югу от Сахары, и территории Южной Азии распространенность антител анти-ВГА среди населения может превышать 90% к возрасту 10 лет. В таких территориях контакт с ВГА обычно происходит в возрасте до 5 лет, когда большинство случаев инфекции протекает бессимптомно. В результате имеется несколько восприимчивых подростков и взрослых и

¹ Jacobsen KH et al. Hepatitis A virus seroprevalence by age and world region, 1990 and 2005. *Vaccine*, 2010, 28, 6653–6665.

² WHO: Evidence based recommendations for use of hepatitis A vaccines in immunization services: background paper for SAGE discussions, WHO Strategic Advisory Group of Experts on Immunization, 2011. Geneva, World Health Organization, 2011 (http://www.who.int/immunization/sage/previous_november2011/en/)

³ Mohd Hanafiah K et al. Challenges to mapping the health risk of hepatitis A virus infection. *International Journal of Health Geographics*, 2011, 10:57.

немного случаев заболевания, сопровождающихся симптомами. В то же время почти во всех странах с низкими доходами имеется в настоящее время городской средний класс населения, который в детстве не был инфицирован ВГА и который подвергается высокому риску приобретения бессимптомной формы гепатита А в поздний период жизни.

В регионах с высокими доходами (Западной Европе, Австралии, Новой Зеландии, Канаде, Соединенных Штатах Америки, Японии, Республике Корея и Сингапуре) распространенность антител анти-ВГА очень низкая (<50% приобретают иммунитет к 30-летнему возрасту). В этих территориях высокая восприимчивость лиц среди взрослого населения теоретически может допускать передачу инфекции, но циркуляция вируса почти не наблюдается, и риск приобретения гепатита А небольшой. Однако вспышки пищевого происхождения встречаются, например, при приеме в пищу моллюсков, обитающих в воде, загрязненной сточными водами, или зараженных овощей, употребляемых в салате. Также гепатит А может наблюдаться среди лиц или групп населения особо высокого риска, таких как непривитые лица, путешествующие в районы высокой эндемии; мужчины, занимающиеся сексом с мужчинами; лица, использующие инъекционные наркотики, и временами среди специфических подгрупп населения (например, определенных религиозных общин). В редких случаях, в основном до внедрения скрининга доноров и процедур по инаktivации вирусов, гепатит А ассоциировался с переливанием крови или применением продуктов крови.

В большинстве регионов со средним уровнем доходов в Азии, Латинской Америке, Восточной Европе и Ближнем Востоке выборочные обследования населения на выявление антител анти-ВГА продемонстрировали смесь среднего ($\geq 50\%$ иммунных к 15-летнему возрасту) и низкого ($\geq 50\%$ иммунных к 30-летнему возрасту) уровней пораженности. В этих регионах, где значительная пропорция подростков и взрослых восприимчива к инфекции, ВГА может циркулировать, часто проявляясь в виде вспышек на уровне общин. Гепатит А у подростков и взрослых ассоциируется с более высоким уровнем манифестных острых форм заболевания. Таким образом, парадоксально с переходом от высокой к средней эндемичности заболеваемость клинически значимым гепатитом А возрастает.

Например, в 1988 году во время большой вспышки в Шанхае, Китай, более 300 000 лиц заболели в течение короткого промежутка времени манифестной формой гепатита А. Более 8000 этих больных нуждались в госпитализации и более 90% госпитализированных были в возрасте от 20 до 40 лет⁴. В некоторых странах переходного периода, таких как Республика Корея⁵, Аргентина⁶ и Бразилия⁷, гепатит А стал лидирующей причиной скоротечной печеночной недостаточности (СПН). В Индии⁸ ВГА ассоциировался с более чем 50% всех случаев СПН среди детей.

⁴ Cooksley WG. What did we learn from the Shanghai hepatitis A epidemic? *Journal of Viral Hepatitis*, 2000, 7 Suppl 1:1–3.

⁵ Kim YJ, Lee HS. Increasing incidence of hepatitis A in Korean adults. *Intervirology*, 2010, 53:10–14.

⁶ Munne MS et al. Molecular characterization of hepatitis A virus in children with fulminant hepatic failure in Argentina. *Liver International*, 2008, 28:47–53.

⁷ Santos DC et al. Fulminant hepatitis failure in adults and children from a public hospital in Rio de Janeiro, Brazil. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 2009, 13: 323–329.

⁸ Bendre SV et al. Fulminant hepatic failure: etiology, viral markers and outcome. *Indian Pediatrics*, 1999, 36:1107–1112.

Население стран со средним уровнем доходов может получить большую пользу от проведения широкомасштабных программ вакцинации против гепатита А. Эффективность вакцинации детского населения против гепатита А продемонстрирована в большом числе географических регионов мира^{9,10,11,12,13}.

Вирус и патогенез

ВГА является гепатовирусом семейства *Picornaviridae*. Это вирус, лишенный оболочки, однонитчатый, содержащий рибонуклеиновую кислоту (РНК). Существует лишь один серотип ВГА. Идентификация нескольких разных генотипов и подгенотипов ВГА существенно расширила возможности для расследования вспышек гепатита А и определения путей передачи ВГА¹⁴.

Вирус стабилен при низком уровне рН и сохраняет активность при 60°C в течение 60 минут, а также при температуре замораживания. Вирус может сохраняться в фекалиях и почве в течение длительного периода времени¹⁵.

При проглатывании вирус проникает в слизистую кишечника, размножается в клетках эпителиальных крипт и достигает печени по воротной вене. ВГА обладает особым тропизмом в отношении печеночных клеток, но сам по себе не вызывает поражения клеток. Механизм поражения печеночных клеток, индуцированный ВГА, не совсем понятен, но наиболее вероятно это происходит в результате иммунологического ответа. Распространение ВГА связано с интенсивным его выделением с фекалиями, особенно в конце инкубационного периода. Виремия развивается примерно параллельно с выделением вируса с фекалиями, но в меньшей степени¹⁵.

Клинические проявления и этиологическая диагностика

Инкубационный период при остром гепатите А – обычно 14-28 (до 50) дней. Клиническая картина строго зависит от возраста: тогда как у детей раннего возраста инфекция протекает обычно бессимптомно, у детей старшего возраста и у взрослых она обычно сопровождается симптомами^{16,17}.

⁹ Wasley A et al. Incidence of hepatitis A in the United States in the era of vaccination. JAMA: the Journal of the American Medical Association, 2005, 294:194–201.

¹⁰ Lopalco PL et al. Hepatitis A and B in children and adolescents--what can we learn from Puglia (Italy) and Catalonia (Spain)? Vaccine, 2000,19:470-474.

¹¹ Hanna JN et al. Impact of hepatitis A vaccination of Indigenous children on notifications of hepatitis A in north Queensland. The Medical Journal of Australia, 2004,181: 482–485.

¹² Dagan R et al. Incidence of hepatitis A in Israel following universal immunization of toddlers. JAMA: the Journal of the American Medical Association, 2005, 294:202–210.

¹³ Fangcheng Z et al. Era of vaccination heralds a decline in incidence of hepatitis A in high-risk groups in China. Hepatitis Monthly, 2012, 12: 100–105.

¹⁴ Nainan OV et al. Diagnosis of hepatitis A virus infection: a molecular approach. Clinical microbiology reviews, 2006, 19:63-79.

¹⁵ Martin A et al. Hepatitis A virus: from discovery to vaccines. Hepatology, 2006, 43(2 Suppl 1):S164–172.

¹⁶ Hollinger FB et al. Hepatitis A virus. In: Fields Virology, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996, 735–782.

Клинические проявления этого острого вирусного гепатита неотличимы от признаков гепатита, вызванного другими вирусами. Типичные симптомы включают общее недомогание, усталость, анорексию, рвоту, дискомфорт в брюшной полости, диарею и менее часто лихорадку, головную боль, миалгию и артралгию. Повышенные уровни печеночных энзимов, появление темной окраски мочи и иногда глинистого цвета стула и желтуха являются характерными проявлениями острого вирусного гепатита.

В конечном счете гепатит А проходит полностью в более чем 99% случаев, хотя рецидивы отмечались в 3-20% клинических случаев¹⁸. В отличие от гепатитов В и С, гепатит А не вызывает развития хронической формы заболевания. Показатель летальности при гепатите А варьирует в зависимости от возраста и колеблется от 0,1% среди детей в возрасте до 15 лет до 0,3% среди лиц в возрасте от 15 до 39 лет и до 2,1% среди взрослых в возрасте 40 лет и старше¹⁶. Скоротечная форма гепатита наблюдается редко и ассоциируется с высокой смертностью. В Аргентине в 0,4% случаев гепатита среди детей развивалась скоротечная форма заболевания с 60% летальных исходов¹⁹. Недавние сообщения из Южной Америки и Республики Корея вызывают озабоченность по поводу того, что заболеваемость скоротечной формой гепатита А, может быть, возрастет особенно среди детей^{5,6,7}. Заболевшие с ослабленным иммунитетом и с хроническим заболеванием печени представляют собой группу повышенного риска в отношении развития тяжелого или скоротечного гепатита.

Для установления этиологического диагноза острого гепатита А необходимо серологическое исследование крови (IgM анти-ВГА). Антитела классов IgM, IgG и IgA анти-ВГА появляются незадолго до появления симптомов или одновременно с ними²⁰. Антитела анти-ВГА IgM выявляются и при бессимптомной, и при манифестной формах заболевания; эти антитела появляются в пределах 5-10 дней с появления симптомов или на ранней стадии появления повышения энзимов печени и сохраняются в течение около 4 месяцев (от 30 до 420 дней). Титры антител класса IgG возрастают позднее и сохраняются в течение длительного времени после заболевания. С использованием методов амплификации нуклеиновой кислоты и технологии определения последовательности может выявляться РНК ВГА в биологических жидкостях организма и фекалиях.

Вакцины против гепатита А

Вслед за усиленным воспроизводством ВГА в культуре клеток было разработано несколько вакцин против гепатита А. В настоящее время в мире используется два типа вакцин против гепатита А: (а) производимые в нескольких странах инактивированные формальдегидом вакцины, которые используются в мире наиболее широко, и (б) живые аттенуированные вакцины, которые производятся в Китае и используются в нескольких других странах²⁰.

¹⁷ Zamir C et al. Control of a community-wide outbreak of hepatitis A by mass vaccination with inactivated hepatitis A vaccine. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Disease*, 2001, 20:185–187.

¹⁸ Glikson M et al. Relapsing hepatitis A. Review of 14 cases and literature survey. *Medicine (Baltimore)*, 1992, 71:14–23.

¹⁹ Ciocca M. Clinical course and consequences of hepatitis A infection. *Vaccine*, 2000, 18, Suppl 1: S71–S74.

²⁰ WHO: The immunological basis for immunization series: module 18- hepatitis A. Geneva, World Health Organization, 2010 (http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501422_eng.pdf).

Все вакцины против гепатита А содержат антигены, производные от аттенуированных штаммов ВГА, выращиваемых в культуре клеток. Последовательности нуклеотидной и аминокислоты этих штаммов приблизительно на 95% идентичны.

Уровни антител в пределах от 10 до 33 МЕ/мл, выявляемые различными методами, предложены как пороговые, для определения защиты человека от инфекции²¹. Однако клинический опыт демонстрирует, что защита в результате вакцинации может иметь место даже при отсутствии антител анти-ВГА, выявляемых стандартными иммунологическими методами²². Позитивный (качественный) тест на общее количество антител анти-ВГА является индикатором наличия иммунитета в отношении гепатита А²⁰.

Инактивированные вакцины против гепатита А

ВГА репродуцируются в человеческих фибробластах. После очистки от клеточных лизатов препарат ВГА инактивируется формальдегидом. Большинство имеющихся вакцин адсорбируется на гидроокиси алюминия в качестве адьюванта. В одной из вакцин используется виросомный адьювант. Инактивированные вакцины против гепатита А в настоящее время имеются в однодозовых расфасовках, и большинство из них не содержит консерванта.

Биологическая активность инактивированных вакцин против гепатита А оценивается либо *in vivo* методом определения относительной активности, либо определением содержания антигена иммунохимическим методом, принимая во внимание критерий, установленный в соответствии с тестом *in vivo*. Для каждой вакцины приемлемая единица спецификации устанавливается на основе уровней продемонстрированной эффективности при клинических испытаниях. В 1999 году была установлена международная референс-вакцина ВОЗ. Для вакцин, разработанных до установления международного референс-препарата, использовалась единица спецификации, принятая в соответствии с их местным эталоном, и поэтому числа, определяющие биологическую активность, могут быть несопоставимы между вакцинами. ВОЗ разработала рекомендации для производства и контроля качества инактивированных вакцин против гепатита А²³.

Несколько производителей выпускают для детей вакцину в половинчатой по объему форме выпуска, но с такой же концентрацией антигена, что и в составе вакцины для взрослых. Инактивированные вакцины против гепатита А должны храниться при температуре 2-8°C, необходимо избегать их замораживание. Если инактивированные вакцины против гепатита А хранятся при рекомендованной температуре, срок годности колеблется от 24 до 36 месяцев, как указывается производителями.

Комбинированные вакцины, включающие гепатит А и В или гепатит А и брюшной тиф, были разработаны для использования среди путешествующих взрослых лиц²⁴. Все

²¹ Lemon SM. Immunologic approaches to assessing the response to inactivated hepatitis A vaccine. *Journal of Hepatology*, 1993, 18 Suppl. 2:S15–19.

²² Fiore AE et al. Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report. Recommendations and reports*, 2006, 55(RR-7):1–23.

²³ 23 Requirements for hepatitis A vaccine (inactivated) 1995 (Annex 2). Geneva, World Health Organization, 1995, WHO Technical report series 858. Available from http://www.who.int/entity/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/hepatitis/WHO_TRS_858_A2.pdf; accessed June 2012.

²⁴ Van Damme P et al. A review of the efficacy, immunogenicity and tolerability of a combined hepatitis A and B vaccine. *Expert Review of Vaccines*, 2004, 3:249–267.

инактивированные вакцины против гепатита А взаимозаменяемые, включая комбинации, содержащие вакцину против гепатита А^{25,26}.

Инактивированные вакцины против гепатита А лицензированы для использования среди лиц в возрасте 12 месяцев и старше. Согласно производителям, полный курс вакцинации включает 2 дозы вакцины, вводимой в дельтовидную мышцу. Интервал между первой и второй (бустерной) дозой обычно 6-12 месяцев, однако этот интервал может быть увеличен до 18-36 месяцев²⁰. Вакцины против гепатита А могут вводиться одновременно с вакцинами против коклюша, дифтерии, столбняка (АКДС), полиомиелита (оральной и инактивированной), гемофильной инфекции типа b (Hib), кори, эндемического паротита, краснухи, брюшного тифа (оральной и для применения внутримышечно), гепатита В, холеры, японского энцефалита, бешенства и желтой лихорадки без выраженного биологического влияния на иммуногенность, реактогенность или безопасность других вакцин^{20,27,28}.

Иммуногенность, действенность и эффективность

Все инактивированные вакцины против гепатита А высоко иммуногенны и обычно вызывают выраженный иммунный ответ^{13,29}. Действенность этих вакцин была уже продемонстрирована в начале 1990-х годов при двойном слепом рандомизированном контролируемом испытании, проведенном в Таиланде³⁰. При этом испытании вакцина против гепатита А и «контрольная» вакцина против гепатита В были введены внутримышечно в 0, 1 и 12 месяцев 40 119 детям в возрасте от 1 года до 16 лет, проживающих в районе с высокой заболеваемостью гепатитом А. После 2-х доз вакцины против гепатита А защитная действенность составляла 94% (95% ДИ: 79%-99%); кумулятивная действенность после бустерной дозы (через 12 месяцев после первой дозы) была 95% (95% ДИ: 82%-99%).

Эффективность инактивированных вакцин против гепатита А была продемонстрирована широкомасштабными программами иммунизации населения Северной Америки в результате снижения заболеваемости острым гепатитом А на 94-97% в течение 6-10 лет. При уровне охвата прививками в 50-80% была достигнута заболеваемость уровня 0,1

²⁵ Bovier PA et al. Interchangeability and tolerability of a virosomal and an aluminumadsorbed hepatitis A vaccine. *Vaccine*, 2005, 23:2424–2429.

²⁶ Ekwall E et al. Interchangeability of Hepatitis A boosters, Avaxim and Vaqta, in healthy adults following a primary dose of the combined typhoid/Hepatitis A vaccine Viatim. *Vaccine*, 2006, 24:4450–4457.

²⁷ Usonis V et al. Immunogenicity and safety of a combined hepatitis A and B vaccine administered concomitantly with either a measles-mumps-rubella or a diphtheriatetanus-acellular pertussis-inactivated poliomyelitis vaccine mixed with a Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine in infants aged 12–18 months. *Vaccine*, 2005, 23:2602–2606.

²⁸ Dagan R et al. Concomitant administration of a virosome-adjuvanted hepatitis a vaccine with routine childhood vaccines at age twelve to fifteen months: a randomized controlled trial. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 2007, 26:787–793.

²⁹ André FE. Universal mass vaccination against hepatitis A. *Current Topics in Microbiology and Immunology*, 2006, 304:95–114.

³⁰ Innis BL et al. Protection against hepatitis A by an inactivated vaccine. *JAMA: the journal of the American Medical Association*, 1994, 271:1328–1334.

случая на 100 000 населения среди местных американцев на Аляске³¹. Аналогичное зарегистрированное снижение (90-97%) заболеваемости гепатитом А наблюдалось в области Апулия (Италия)¹⁰ и Северном Квинсленде (Австралия)¹¹. В Израиле общая заболеваемость гепатитом А колебалась между 33 и 70 случаями в период 1992-1998 гг., достигая 120 случаев на 100 000 среди населения в возрасте 5-9 лет. В 1999 году была начата плановая бесплатная вакцинация детей в возрасте 18 месяцев с бустерной дозой, вводимой в возрасте 24 месяцев. Был достигнут охват первой дозой вакцины в 90% и второй – в 85%. В пределах 2-3-х лет с начала программы ежегодная иммунизация около 3% населения привела к заметному снижению пораженности гепатитом А во всех возрастных группах (отражая наличие коллективного иммунитета) и сдвигу от средней к очень низкой (2,5 случая на 100 000 населения) эндемичности¹².

Для классификации научных данных по действенности и безопасности инактивированных вакцин против гепатита А обратитесь к классификационной таблице Ia³².

Высокая действенность постконтактной профилактики с использованием инактивированных вакцин против гепатита А хорошо задокументирована. Так, в 1991 году было проведено двойное слепое с контролем плацебо испытание во время вспышки гепатита А в северной части штата Нью-Йорк, США³³. Это испытание проводилось с привлечением 1037 детей в возрасте от 2 до 16 лет, которые получили одну дозу инактивированной вакцины против гепатита А или плацебо. В группе плацебо наблюдалось 25 подтвержденных случаев гепатита А, тогда как в группе привитых не было выявлено ни одного нового случая заболевания, начиная с 17 дня с момента вакцинации. В Израиле при вспышке гепатита А на уровне общины в социально-экономически неблагополучной местности передача инфекции прекратилась в течение нескольких недель после использования одной дозы инактивированной вакцины против гепатита А, введенной более 90% детского населения¹⁷.

Высокая действенность постконтактной профилактики с использованием инактивированной вакцины также была отмечена в Казахстане³⁴, где 1090 контактировавших лиц с первичными случаями заболевания в домашних условиях или в условиях дневного стационара (в возрасте от 2 до 40 лет) были отобраны методом случайной выборки для получения вакцины против гепатита А или пассивной профилактики с иммуноглобулином (IgG). Передача ВГА, подтвержденная наличием анти-ВГА IgM, наблюдалась среди 4 и 3% в 2-х изучаемых группах соответственно (RR 1,35; 95% ДИ = 0,70-2,67).

³¹ Bialek SR et al. Hepatitis A incidence and hepatitis a vaccination among American Indians and Alaska Natives, 1990–2001. *American Journal of Public Health*, 2004, 94:996–1001.

³² Grading of scientific evidence – Table Ia and Ib: evidence for efficacy and safety of full dose inactivated (Ia) and live attenuated (Ib) hepatitis A vaccines. Available at http://www.who.int/entity/immunization/position_papers/hepatitisA_grad_efficacy.pdf.

³³ Werzberger A et al. A controlled trial of a formalin-inactivated hepatitis A vaccine in healthy children. *New England Journal of Medicine*, 1992, 327:453–457.

³⁴ Victor JC et al. Hepatitis A vaccine versus immune globulin for postexposure prophylaxis. *New England Journal of Medicine*, 2007, 357:1685–1694.

Для классификации научных данных относительно действенности инактивированных вакцин против гепатита А при постконтактной профилактике обратитесь к классификационным таблицам IIa и IIb³⁵.

Наличие иммунного ответа, индуцируемого вакциной, ежегодно оценивалось в течение 15 лет в 119 и 194 случаях в возрасте 17-40 лет после первичной иммунизации инактивированной вакциной против гепатита А в соответствии со стандартным календарем 0-6 или удлинённым – 0-12 месяцев соответственно. Было продемонстрировано наличие иммунитета в течение периода наблюдения без различия между группами, в которых использовались календари 0-6 и 0-12 месяцев³⁶.

Через 10 лет после введения второй дозы инактивированной вакцины против гепатита А у 99% из 110 китайских детей все еще определялись сывороточные антитела к ВГА³⁷. При другом исследовании в отношении продолжительности иммуногенности на 130 лицах, которые получили вирусомную вакцину против гепатита А при различных испытаниях, была серологически обнаружена 100% защита через 9-11 лет после получения второй дозы вакцины. Используя ≥ 20 мМЕ/мл, медианная предположительная продолжительность защиты оценивалась в 45 лет³⁸.

Для классификации научных данных относительно продолжительности защиты после вакцинации против гепатита А обратитесь к классификационным таблицам IIIa и IIIb, а в отношении данных влияния программ иммунизации против гепатита А (инактивированной или живой вакцин) на заболеваемость и смертность среди населения – к таблицам IIIc и IIId³⁹.

Иммунизация одной дозой вакцины

В пределах 2-4 недель после первой дозы инактивированной вакцины против гепатита А до 100% иммунокомпетентных детей и взрослых молодого возраста достигает титров анти-ВГА IgG более 20 мМЕ/мл⁴⁰. Более того, одной дозой этой вакцины можно успешно контролировать вспышки гепатита А^{17,33,34}. Показание для бустерной дозы инактивированной вакцины базируется на ранних прогнозах снижения уровней антител.

³⁵ Grading of scientific evidence – Table IIa and IIb: evidence of post-exposure efficacy of inactivated hepatitis A vaccines against hepatitis A as compared with no intervention (IIa) and immunoglobulin injection (IIb), respectively. Available at http://www.who.int/entity/immunization/position_papers/hepatitisA_grad_post_exposure.pdf.

³⁶ Van Herck K et al. Antibody persistence and immune memory in healthy adults following vaccination with a 2-dose inactivated hepatitis A vaccine: long-term follow-up at 15 years. *Journal of Medical Virology*, 2011; 83(11):1885–1891.

³⁷ Bian GL et al. Long-term clinical observation of the immunogenicity of inactivated hepatitis A vaccine in children. *Vaccine*, 2010, 28(30):4798–4801.

³⁸ Bovier PA et al. Predicted 30-year protection after vaccination with an aluminumfree virosomal hepatitis A vaccine. *Journal of Medical Virology*, 2010, 82:1629–1634.

³⁹ Grading of scientific evidence – Tables IIIa and IIIb: evidence of long-term protection against hepatitis A by inactivated (IIIa) and live attenuated hepatitis A vaccines (IIIb); and tables IIIc and IIId: evidence of a population impact of hepatitis A immunization programmes (inactivated or live vaccines) on hepatitis morbidity (IIIc) and mortality (IIId). Available at http://www.who.int/entity/immunization/position_papers/hepatitisA_grad_long-term.pdf.

⁴⁰ Schmidtke P et al. Cell mediated and antibody immune response to inactivated hepatitis A vaccine. *Vaccine*, 2005, 23:5127–5132.

Однако долгосрочные последующие наблюдения за взрослыми путешественниками европейцами показали, что одна доза вакцины индуцирует иммунологическую память, и в большинстве случаев антитела анти-ВГА присутствуют в течение 4-11 лет наблюдения^{41,42}.

В 2003 году рандомизированное двойное слепое испытание относительно использования одной дозы инактивированной вакцины против гепатита А было проведено в Никарагуа⁴³. Испытание в плане определения первичной действенности включало 239 детей (в возрасте 1,5-6 лет), серонегативных в отношении гепатита А. Гепатит А, выявляемый на основании наличия анти-ВГА IgM, был диагностирован у 4-х детей из группы вакцинированных и у 22-х детей из группы плацебо. Все случаи заболевания в группе вакцинированных наблюдались в пределах 6 недель после вакцинации. Защитная действенность в пределах этих 6 недель была 85% (95% ДИ: 55%-96%) и 100% (79,8%-100%) после 6 недель.

В 2005 году органы здравоохранения Аргентины начали программу плановой иммунизации детей 12-месячного возраста, используя однодозовый календарь прививок инактивированной вакциной против гепатита А. В 2007 году, когда охват прививками достиг 95%, заболеваемость манифестной формой гепатита А упала на более чем 85% во всех возрастных группах⁴⁴. Через шесть лет после проведения этой общегосударственной программы и использования однодозовой вакцинации случаев гепатита А не выявлялось среди вакцинированных лиц, тогда как среди непривитых случаи наблюдались, что подтверждает продолжающуюся циркуляцию вируса гепатита А среди населения Аргентины^{44,45}.

Для классификации научных данных относительно долгосрочной действенности одной дозы инактивированной и живой аттенуированной вакцин против гепатита А обратитесь соответственно к классификационным таблицам IVa и IVb⁴⁶, а относительно клинических и иммунологических показателей долгосрочности защиты после прививки одной дозой – к таблицам Va и Vb⁴⁷.

Безопасность инактивированных вакцин против гепатита А

На основании накопленного глобального опыта в процессе использования нескольких сотен миллионов доз было выяснено, что инактивированные формальдегидом вакцины

⁴¹ Iwarson S et al. Excellent booster response 4 to 8 years after a single primary dose of an inactivated hepatitis A vaccine. *Journal of Travel Medicine*, 2004, 11:120–121.

⁴² Hatz C et al. Successful memory response following a booster dose with a virosomeformulated hepatitis a vaccine delayed up to 11 years. *Clinical and Vaccine Immunology*, 2011, 18:885–887.

⁴³ Mayorga Pérez O et al. Efficacy of virosome hepatitis A vaccine in young children in Nicaragua: randomized placebo-controlled trial. *The Journal of Infectious Diseases*, 2003, 188:671–677.

⁴⁴ Vacchino MN. Incidence of Hepatitis A in Argentina after vaccination. *Journal of Viral Hepatitis*, 2008, 15 Suppl 2:47–50.

⁴⁵ See No 21, 2012, pp. 201–216.

⁴⁶ Grading of scientific evidence – Table IVa and IVb: evidence of long-term efficacy of a single dose of inactivated vaccine (IVa) and live attenuated hepatitis A vaccines (IVb), respectively. Available at http://www.who.int/entity/immunization/position_papers/hepatitisA_grad_longterm_efficiency.pdf.

⁴⁷ Grading of scientific evidence – Table Va and Vb: evidence of long-term protection against disease (Va) and of long-term sero-protection (Vb), respectively, following a single dose of inactivated hepatitis A vaccine. Available at http://www.who.int/entity/immunization/position_papers/hepatitisA_grad_longterm_protection.pdf.

против гепатита А имеют превосходные характеристики относительно безопасности, независимо от календаря прививок и производителя^{22,48,49}. Масштабные предлицензионные исследования по изучению безопасности 2-х разных инактивированных вакцин против гепатита А показали, что среди взрослых реципиентов местные реакции, включая болезненность или покраснение в месте инъекции, отмечались в 56 и 53% случаев соответственно, тогда как среди детей это были 15 и 17%. Головные боли наблюдались у взрослых в 14-16% случаев использования обеих вакцин, но редко у детей²².

Серьезных побочных проявлений, связанных с использованием вакцин, не наблюдалось среди приблизительно 40 000 детей, принимавших участие в изучении безопасности и действенности инактивированной вакцины против гепатита А³⁰. Аналогично при проведении двух исследований – в одном случае с привлечением 11 273 детей и 25 467 взрослых, в другом – около 2000 вакцинированных разных возрастных групп, также не было выявлено серьезных побочных проявлений, которые рассматривались бы, как ассоциированные с введением вакцины^{22,49}.

Инактивированные вакцины против гепатита А хорошо переносятся больными легкими и умеренными хроническими заболеваниями печени, реципиентами пересадки печени и почек и лицами, получающими диализ. Не была подтверждена безопасность этих вакцин в течение беременности, но в связи с тем, что производство этих вакцин базируется на инактивированном вирусе, риск для плода, вероятно, незначителен.

Для классификации научных данных по безопасности инактивированных вакцин обратитесь к классификационной таблице Ia³².

Живая аттенуированная вакцина против гепатита А

Две живые аттенуированные вакцины против гепатита А, произведенные на основе штамма вируса Н2 и штамма L-A-1, были лицензированы в Китае в 2008 году для подкожного введения детям в возрасте 1 года и старше¹³. Эти живые вакцины аттенуированы путем множественного пассирования вируса в культуре клеток с последующим репродуцированием в человеческих диплоидных эмбриональных легочных фибробластах. Их биологическая активность устанавливается путем оценки средней цитопатогенной дозы (ТСID-50).

Широкомасштабное испытание с целью оценки живой аттенуированной вакцины против гепатита А (штамм Н2) было проведено среди детей в возрасте от 1 года до 12 лет (средний возраст 5,4 года) в Китае между 1966 и 1999 годами. Через 8 лет после испытания 72% детей (61/85), которые получили одну дозу вакцины, имели определяемые антитела анти-ВГА (среднегеометрическая концентрация: 262,8 мМЕ/мл)⁵⁰.

При проведении в Провинции Шаосин, Китай, 4-летнего исследования по изучению действенности вакцины, полученной на основе штамма Н2, среди детей в возрасте 1-15 лет в 11 начальных школах не регистрировалось случаев гепатита А среди 18 102

⁴⁸ Demicheli V et al. The effectiveness and safety of hepatitis A vaccine: a systematic review. *Vaccine*, 2003, 21:2242–2245.

⁴⁹ Black S et al. A post-licensure evaluation of the safety of inactivated hepatitis A vaccine (VAQTA, Merck) in children and adults. *Vaccine*, 2004, 22: 766–772.

⁵⁰ Wang XY et al. Long-term immunogenicity after single and booster dose of a live attenuated hepatitis A vaccine: results from 8-year follow-up. *Vaccine*, 2007, 25:446–449.

кумулятивных лиц-лет в группе вакцинированных, в то время как в контрольной группе наблюдалось 495 случаев заболевания среди 242 168 кумулятивных лиц-лет (действенность вакцины – 100%). Подобным образом масштабная вакцинация детей в возрасте 1-15 лет в городе Йаоанг, Китай, где в течение предыдущих 8 лет ежегодно в этой возрастной группе наблюдалось от 12 до 87(в среднем 32) случаев гепатита А, годовая заболеваемость этой инфекцией упала до ≤ 1 случая. Наличие антител анти-ВГА (IgG) обнаруживалось у 72-88% привитых⁵¹, что подразумевает, что в большинстве случаев долговременная защита против гепатита А достигается одной дозой этой вакцины.

Контролируемое испытание вакцины, включающее приблизительно 12 000 детей дошкольного возраста и учащихся 1-3 классов начальной школы, было проведено во время вспышки гепатита А в Провинции Китая Хебей в 1998 году. Это испытание продемонстрировало 95% постконтактную действенность (95% ДИ: 86%-105%) живой аттенуированной вакцины (штамм Н2)⁵².

Для классификации научных данных по действенности и безопасности использования одной дозы живых аттенуированных вакцин против гепатита А обратитесь к классификационной таблице Ib³²; а в отношении их долгосрочной действенности – к таблицам IIIb и IVb^{39,46}.

Ни опыт, накопленный в процессе проведения испытаний, ни данные пассивного эпиднадзора не выявили никаких существенных сомнений относительно безопасности китайских живых аттенуированных вакцин против гепатита А^{20,52}. Однако, как и в отношении большинства других живых аттенуированных вакцин, эти вакцины не рекомендуются для использования среди беременных женщин и лиц с ослабленным иммунитетом.

Хот известно, что штамм Н2 выделяется со стулом привитого, серологические обследования непривитых одноклассников при проведении клинических испытаний в школах Китая продемонстрировали отсутствие случаев сероконверсии, как следствие передачи штамма Н2 от одного человека другому⁵².

Группы высокого риска в отношении гепатита А

Группы высокого риска в отношении гепатита А включают лиц, которые подвержены повышенному риску воздействия ВГА, а также лиц, рискующих получить серьезные клинические последствия после приобретения заболевания. Некоторые страны и учреждения рекомендуют целевую иммунизацию таких групп высокого риска, включая путешествующих лиц из стран с низкой эндемией в территории со средней или высокой эндемией; тех, кто нуждается в долгосрочном лечении препаратами крови, таких как больные гемофилией; мужчин, занимающихся сексом с мужчинами; работников, контактирующих с нечеловекообразными приматами, и лиц, применяющих инъекционные наркотики. Вакцинация групп высокого риска приносит пользу конкретным реципиентам, но существуют лишь незначительные данные о том, что такие усилия по вакцинации успешно позволяют добиться высокого охвата прививками в таких целевых группах, или что они эффективны в плане снижения уровней заболеваемости общего населения

⁵¹ Mao JS et al. Further evaluation of the safety and protective efficacy of live attenuated hepatitis A vaccine (H2-strain) in humans. *Vaccine*, 1997, 15:944–947.

⁵² Zhao YL et al. H2 strain attenuated live hepatitis A vaccines: protective efficacy in a hepatitis A outbreak. *World Journal of Gastroenterology*, 2000, 6:829–832.

гепатитом А. Практические трудности, включая ротацию кадров, могут ограничить эффективность вакцинации лиц, работающих с продуктами питания, с целью предотвращения появления источника гепатита А, распространяемого через продукты питания⁵³.

Использование вакцин против гепатита А среди лиц с ослабленным иммунитетом и лиц пожилого возраста

В принципе лица с ослабленным иммунитетом, которым была проведена трансплантация органа, демонстрируют сниженный иммунный ответ на инактивированные вакцины против гепатита А. Более того, лица после трансплантации могут со временем утратить их защиту, особенно с реакцией в ответ на пересадку иммунокомпетентного органа (трансплантант против хозяина)²⁰. Большинство больных с компенсированным хроническим заболеванием печени, которые не получают терапии, подавляющей иммунитет, получают аналогичного уровня серозащиту, что и здоровые лица. Однако уровни антител анти-ВГА, появляющиеся в ответ на иммунизацию, снижены пропорционально уровню печеночной недостаточности²⁰.

По данным предыдущих исследований, уровни сероконверсии антител анти-ВГА среди ВИЧ-инфицированных колебались в пределах от 52 до 94%. У ВИЧ-инфицированных, у которых сероконверсия (определяется как развитие антител анти-ВГА в результате получения вакцины против гепатита А), титры анти-ВГА под влиянием фактора 10 ниже в сравнении с ВИЧ-негативными привитыми лицами⁵⁴. Более того, рандомизированное двойное слепое контролируемое испытание продемонстрировало, что среди взрослых, привитых с числом клеток CD4 <300 клеток/мм³, уровень сероконверсии был 87% в сравнении с 100% среди тех, у кого число клеток CD4 было равно или превышало 300 клеток/мм³^{3,55}. Недостаточно данных о продолжительности защиты у ВИЧ-инфицированных лиц после иммунизации против гепатита А.

После иммунизации против гепатита А адекватная концентрация антител анти-ВГА может быть достигнута менее часто среди лиц более пожилого возраста, чем среди взрослых лиц молодого возраста: при проведении одно-обсервационного исследования одна доза инактивированной вакцины против гепатита А индуцировала адекватный ответ антителами у 100% взрослых молодого возраста и только у 65% лиц в возрасте 50 лет и старше. Однако после второй дозы соответствующими цифрами были 100 и 97%⁵⁶.

Пассивная профилактика иммуноглобулином

Защитный эффект иммуноглобулина (Ig) против гепатита А хорошо задокументирован^{20,34}. Продолжительность защиты, однако, ограничена приблизительно 1-2 месяцами и 3-5 месяцами при введении IgG в дозе 0,02 и 0,06 мл/кг веса соответственно. Профилактика достигается в пределах нескольких часов с момента

⁵³ Meltzer MI et al. The economics of vaccinating restaurant workers against hepatitis A. *Vaccine*, 2001, 19:2138–145.

⁵⁴ Overton ET et al. Predictors of immunity after hepatitis A vaccination in HIV-infected persons. *Journal of Viral Hepatitis*, 2007, 14:189–193.

⁵⁵ Wallace MR et al. Safety and immunogenicity of an inactivated hepatitis A vaccine among HIV-infected subjects. *Clinical Infectious Diseases*, 2004, 39:1207–1213.

⁵⁶ D'Acromont V et al. Immunogenicity and safety of a virosomal hepatitis A vaccine (Epaxal) in the elderly. *Journal of Travel Medicine*, 2006, 13:78–83.

инъекции и является в 80-90% эффективной в случае введения препарата до или не позднее 14 дней с момента воздействия вируса. Использование иммуноглобулина в настоящее время повсеместно снижается из-за недостаточной концентрации анти-ВГА IgG в неспецифических препаратах иммуноглобулина и высокой стоимости специфических (ВГА) препаратов IgG, ограниченной продолжительности защиты, следующей за пассивной профилактикой гепатита А, а также из-за того, что вакцины против гепатита А индуцируют быструю защиту против гепатита А после одной дозы^{33,57}.

Рандомизированное контролируемое испытание продемонстрировало отсутствие значительной разницы в плане защиты от бессимптомной и манифестной форм гепатита А, когда-либо препарат IgG или вакцины против гепатита А вводились лицам, контактировавшим с подтвержденными случаями гепатита А³⁴.

Экономическая эффективность

Комплексный анализ экономической эффективности вакцинации против гепатита А, по материалам 31 исследования (включая 12 анализов полезности затрат), позволил произвести оценку плановой вакцинации, целевой вакцинации и лиц с отсутствием антител. Из этих исследований 27 было проведено в Европе и Северной Америке⁵⁸. 50% массовых плановых вакцинаций имели пошаговое соотношение экономической эффективности - <20 000 ам.долларов на полученный индекс QALY (годы жизни, скорректированные на качество). Более низкое соотношение экономической эффективности наблюдалось чаще при массовой вакцинации, чем при целевой. Плановая вакцинация была особенно экономически эффективна у детей, особенно в территориях с высокой заболеваемостью, когда все зафиксированные соотношения экономической эффективности падают ниже приблизительно 35 000 ам.долларов на QALY. В случае целевой вакцинации экономическая эффективность значительно зависела от риска приобретения инфекции в целевых группах.

Заболеваемость гепатитом А, стоимость вакцины и уровень скидки были наиболее существенными параметрами для проведения точного анализа. В целом, анализы по оценке комбинированной вакцины против гепатитов А и В, выверенной заболеваемости в случае недоучета, включенных социальных затрат, и данные, которые были получены при исследованиях высокого методологического качества, продемонстрировали тенденцию появления более привлекательных соотношений экономической эффективности. Методологическое качество проведенных исследований варьирует.

Позиция ВОЗ по вакцинам против гепатита А

Оба вида (и инактивированные, и живые аттенуированные) вакцин высоко иммуногенны, и иммунизация вызовет продолжительную, возможно на всю жизнь, защиту против гепатита А у детей и взрослых.

Данные подтверждают прекрасную характеристику инактивированных вакцин в отношении их безопасности. Хотя живые аттенуированные вакцины против гепатита А и

⁵⁷ Shouval D et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated hepatitis A vaccine: effects of single and booster injections, and comparison to administration of immune globulin. *Journal of Hepatology*, 1993, 18 Suppl 2:S32–37.

⁵⁸ Anonychuk AM et al. Cost-effectiveness analyses of hepatitis A vaccine: a systematic review to explore the effect of methodological quality on the economic attractiveness of vaccination strategies. *Pharmacoeconomics*, 2008, 26:17–32.

считаются безопасными, опубликованные на международном уровне данные по их безопасности и толерантности более ограниченные.

ВОЗ рекомендует, чтобы вакцинация против гепатита А была включена в национальные календари прививок для детей в возрасте одного года и старше, если есть для этого показания, основанные на заболеваемости острым гепатитом А, изменении эндемичности с высокой на среднюю и рассмотрении экономической эффективности.

Вакцинация против гепатита А должна быть частью комплексного плана по борьбе с вирусным гепатитом и его профилактике, включающего меры по улучшению гигиенических и санитарных условий и меры по борьбе с вспышками.

Страны должны собирать и анализировать информацию, необходимую для оценки их национального бремени гепатита А. Кроме того, должны проводиться выборочные исследования по оценке по возрастной распространенности антител анти-ВГА класса IgG, что может потребовать изучения систем регистрации демографических данных, данных эпиднадзора за острым заболеванием и информационных систем по состоянию здоровья, получающих данные о случаях скоротечной печеночной недостаточности и/или случаях трансплантации печени. Экономическая оценка, включающая анализ экономической эффективности соответствующих стратегий иммунизации, может помочь, в качестве дополнительного полезного элемента, в принятии решения.

В высоко эндемичных странах почти все лица в детстве инфицированы ВГА без появления симптомов, что эффективно предотвращает появление клинически выраженного гепатита А у подростков и взрослых. В этих странах широкомасштабные программы вакцинации не рекомендуются.

Страны с улучшенными социально-экономическими условиями могут быстро перейти из статуса высоко эндемичных в статус средней эндемичности. В этих странах относительно большая пропорция взрослого населения восприимчива в отношении ВГА, и широкомасштабная вакцинация против гепатита А, вероятно, будет экономически эффективной и поэтому рекомендуется.

Целевая вакцинация групп высокого риска должна рассматриваться в территориях с низкой или очень низкой эндемией с целью предоставления пользы для здоровья отдельным лицам. Группы повышенного риска в отношении гепатита А включают лиц, путешествующих в территории с высокой или средней эндемией; тех лиц, которые на протяжении жизни нуждаются в лечении продуктами крови; мужчин, занимающихся сексом с мужчинами; работников, имеющих контакты с нечеловекообразными приматами, и лиц, использующих инъекционные наркотики. Кроме этого, лица, страдающие от хронического заболевания печени, подвергаются риску возникновения скоротечного гепатита А и поэтому должны быть вакцинированы.

Предпочтительное использование вакцины против гепатита А в сравнении с пассивной профилактикой иммуноглобулином должно рассматриваться для доконтактной профилактики (например, для лиц, путешествующих в высоко эндемичные территории в отношении гепатита А) и постконтактной профилактики (например, для лиц, имевших тесный контакт с острым случаем гепатита А).

Рекомендации по вакцинации против гепатита А в период вспышек зависят от эпидемиологической ситуации по гепатиту в общине и возможности быстрого проведения обширной программы вакцинации. Использование однодозового режима вакцинации с

целью контроля вспышек на уровне общины было наиболее успешным в небольших самоизолированных общинах, когда вакцинация начиналась на раннем этапе развития вспышки, и когда высокий охват прививками достигался среди многих возрастных когорт населения. Усилия по вакцинации должны сопровождаться работой по санитарному просвещению и улучшением санитарных условий.

В настоящее время инактивированные вакцины против гепатита А лицензированы для внутримышечного введения в соответствии с календарем, предусматривающим 2 дозы вакцины – первая доза вводится в возрасте одного года или в более старшем возрасте. Интервал между первой (первичной) дозой и второй (бустерной) может колебаться от 6 месяцев до 4-5 лет, но обычно составляет 6-18 месяцев. Живая аттенуированная вакцина вводится в одной дозе подкожно.

Национальные программы иммунизации могут рассматривать включение одной дозы инактивированных вакцин против гепатита А в календари прививок. Этот вариант представляется сопоставимым в плане эффективности с классическим календарем, предусматривающим 2 дозы вакцины, но он менее дорогостоящий и более прост для реализации. Однако до тех пор, пока не будет получено больше данных об опыте использования одной дозы вакцины среди лиц, подвергающихся значительному риску приобретения гепатита А и лиц с ослабленным иммунитетом, календарь, предусматривающий две дозы вакцины, предпочтителен. Инактивированные вакцины против гепатита А, выпускаемые разными производителями, включая комбинированные с вакциной против гепатита В, являются взаимозаменяемыми.

Кроме выраженной аллергической реакции на ранее введенную дозу, нет противопоказаний для использования инактивированных вакцин против гепатита А. Эти вакцины могут вводиться одновременно с любыми вакцинами, используемыми в рамках программ иммунизации детей или используемыми для профилактики путешествующих лиц. Инактивированные вакцины против гепатита А также должны рассматриваться в плане их использования среди беременных женщин, подлежащих определенному риску заболевания гепатитом А.

Выраженная аллергия на компоненты, входящие в живые аттенуированные вакцины против гепатита А, является противопоказанием для их использования, и, как правило, живые вакцины не должны использоваться при беременности или среди лиц с явно ослабленным иммунитетом. Информации относительно введения живых аттенуированных вакцин против гепатита А одновременно с другими планово используемыми вакцинами нет.

После внедрения важно провести оценку влияния вакцин против гепатита А, используя данные о заболеваемости и смертности, накопленные в рамках осуществления эпиднадзора и данные исследований. Необходим постоянный регулярный мониторинг продолжительности защиты, индуцированной одной и двумя дозами вакцины. В особенности необходимы планы по мониторингу и оценке использования календаря, предусматривающего введение одной дозы вакцины.