

© Маґдзік В., Зелінський А., 2005
УДК 616.36-002.14-022:578.891-085.371]-06:616.832-004.2

В. Маґдзік, А. Зелінський

БЕЗПЕКА РЕКОМБІНАНТНОЇ ВАКЦИНИ ЩЕПЛЕНЬ ПРОТИ ГЕПАТИТУ В У СВІТЛІ ІНФОРМАЦІЇ ПРО МОЖЛИВЕ УСКЛАДНЕННЯ ЇХ РОЗСІЯНИМ СКЛЕРОЗОМ

Інститут гігієни, м. Варшава (Польща)

У вересні 2004 р. в журналі «*Neurology*» була опублікована стаття про розвиток розсіяного склерозу (РС) після щеплення проти гепатиту В (ГВ). Такий висновок був зроблений на підставі інформації з бази даних сімейних лікарів Великобританії. Застереження, що стосувалися методології роботи, були висловлені деякими інституціями, що займаються проблемою ГВ і РС, у тому числі Світовим дорадчим комітетом безпеки вакцин при ВООЗ (*Global Advisory Committee on Vaccine Safety – GACVS*).

У 1996 р. проблема можливого розвитку РС після щеплення вакциною проти ГВ була предметом декількох досліджень. Внаслідок цього було зроблено висновок про відсутність будь-якого ризику і причинного зв'язку між щепленням проти ГВ і захворюванням на РС. Відтак після розв'язання цієї проблеми було сформульоване наступне розпорядження: вакцинацію проти ГВ слід продовжувати; щеплень не припиняти; до графіка щеплень не вводити жодних модифікацій.

У дев'яностих роках збіглого століття поширювалася інформація про можливий розвиток деяких захворювань після профілактичних щеплень, передусім у разі масової вакцинації людей. Ця інформація негайно була підхоплена так званним антищепним рухом. Щоправда, найчастіше говорилося про ймовірне ускладнення вакцинації проти кашлюку. Крім того, були опубліковані підозри про те, що вірус кору і/чи вакцинний вірус кору можуть бути причиною хвороби Крона або інших хронічних неспецифічних захворювань кишок; комбінована вакцина проти кору, паротиту і краснухи може бути причиною аутизму, а вакцина проти ГВ – РС та інших демієлінуючих захворювань. На зламі 2000 і 2001 рр. антищепний рух активізувався у зв'язку з появою підозри про можливу наявність у вакцинах тваринних субстанцій, а отже – небезпеку інфікування пріонами – причиною губчастої енцефалопатії великої рогатої худоби.

Світовий дорадчий комітет безпеки вакцин при ВООЗ погодився з висновками щодо необхідності обсервації та епідеміологічних досліджень. У результаті цього для старших дітей почали використовувати менш реактивну ацелюлярну кашлюкову вакцину замість цілюклетинної вакцини, а також було докладено зусиль аби елімінувати тваринні субстанції з продуктованих вакцин.

Необхідно зазначити, що наші епідеміологічні дослідження не підтвердили жодного причинного зв'язку між щепленням проти ГВ з РС, а також вакцинацією проти кору і хворобою Крона, щепленням комбінованою вакциною проти кору, паротиту і краснухи з аутизмом [1].

РС (*sclerosis multiplex*) – це повільно поширюване ураження локальної структури нервів, яке полягає в появі розсіяних вогнищ демієлінізації в мозку і гангліях, що призводить до багатоглибких найрізноманітніших неврологічних проявів.

Причина хвороби не відома. Припускають імунне підґрунтя. Ймовірним пусковим фактором є інфікування латентним вірусом (можливо людським вітрянковим вірусом або ретровірусом), причому активація та експресія вірусу призводить до вторинної імунної відповіді. Підвищений рівень захворюваності серед членів деяких родин, а також зв'язок з певними алотипами HLA дають можливість припускати й генетичне підґрунтя. Суттєве значення, очевидно, мають фактори довкілля. РС частіше розвивається у мешканців помірнього клімату, дещо частіше у жінок, ніж у чоловіків, переважно між 20 і 40 роками життя.

Особливостями хвороби є різна тривалість і багатство клінічних проявів з періодичними ремісіями та новими загостреннями. Найчастішими проявами є парестезії, ослаблення або дискоординація рухів однієї з кінцівок, що переходить у парез, порушення ходи, сечовиділення, розлади

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

зору у зв'язку із запаленням зорового нерва, ослаблення гостроти зору, диплопія, емоційні розлади, апатія. Такі розлади вказують на багатовогнищеве ураження нервової системи. Перебіг хвороби часто непередбачуваний, оскільки періоди ремісії іноді тривають роками. У цілому хвороба не впливає на загальну тривалість життя.

Пацієнт повинен дотримуватися загального ритму життя, щоправда, слід уникати фізичного перевантаження і не наражатися на перегрівання. Немає однозначних відомостей про ризик щеплень. Надзвичайно важливе забезпечення хворому психічного спокою, що запобігатиме психічній депресії [2].

Відомості про можливий зв'язок або його відсутність між вакцинацією проти ГВ і ризиком розсіяного склерозу в 1996 р.

Перша інформація про можливий зв'язок між вакцинацією проти ГВ і захворюванням на РС з'явилася у 1996 р. у Франції. Тут в 1998 р. були запроваджені обов'язкові щеплення проти ГВ усіх дітей шкільного віку. Потенційний зв'язок щеплень проти ГВ і розвитком РС був предметом багатьох спостережень та епідеміологічних досліджень, про що свідчать відповідні джерела літератури [3-10].

Деякі французькі автори [8, 9] засвідчують 1,5-разове зростання ризику появи перших ознак демієлінізації протягом 2 міс. після вакцинації проти ГВ. У дослідженнях типу *case-control* у США було виявлено статистично недостовірне підвищення ризику розвитку РС або запалення зорового нерва через 1-5 років після вакцинації проти ГВ і не виявлено такого зв'язку у періоді до 1 року і після 5 років [4].

В інших дослідженнях на кшталт *case-control*, здійснених серед жінок, не виявлено жодної залежності між появою РС і вакцинацією проти ГВ [3]. Про подібні результати повідомляли дослідники зі США [10], Канади й Колумбії [6].

Підсумком зазначених досліджень був висновок про відсутність будь-якого причинного зв'язку між вакцинацією проти ГВ і розвитком РС. У результаті усі польські та міжнародні інституції не заперечують, а більше того – рекомендують повсюдну вакцинацію проти ГВ.

Відомості про ймовірний зв'язок між щепленнями проти ГВ і ризиком розвитку розсіяного склерозу від вересня 2004 р.

Суперечки з'явилися знову у першій половині вересня 2004 р. у зв'язку з тим, що в журналі «*Neurology*» було опубліковане повідомлення про ймовірний ризик розвитку РС після щеплення проти ГВ рекомбінантною вакциною [11].

Автори повідомлення аналізували хворих з Великобританії, в яких було діагностовано РС між січнем 1993 і груднем 2000 рр. Інформацію про захворювання було отримано з бази даних сімейних лікарів (*General Practise Research Database – GPRD*).

У дослідну групу увійшли 163 дорослих хворих з діагностованим РС. Ці пацієнти були відібрані з-поміж 713 хворих, у яких вперше було діагностовано цю недугу.

Контрольна група нараховувала 1604 особи. Віковий склад пацієнтів, їх стать, час попадання до бази даних сімейних лікарів були подібними до згаданих параметрів дослідної групи.

Факт щеплення проти ГВ було встановлено на підставі відомостей із зазначеної комп'ютерної бази даних. Враховувалися тільки ті випадки, коли остання доза вакцини була введена до 3 років перед діагностованим РС. Подібному аналізу підлягали особи, щеплені проти грипу і кашлюку.

Статистичний аналіз здійснено із застосуванням логістичної регресії шляхом багаторазової оцінки можливості (*odds ratio*).

Серед 163 осіб з проявами РС 11 хворих (6,7 %) були вакциновані проти ГВ у періоді до 3 років перед захворюванням, а серед 1604 осіб з контрольної групи – 39 пацієнтів (2,4 %).

Було встановлено статистично достовірне зростання ризику захворювання на РС в осіб, щеплених проти ГВ рекомбінантною вакциною, порівняно з нещепленими особами. Ризик захворювання був у 3,1 разу вищим, ніж у нещеплених (у 95 % довірчий інтервал 1,5-6,3).

Натомість не було суттєвого зростання ризику захворювання серед щеплених проти грипу порівняно з нещепленими особами – у дослідній групі 10 (6,1 %) пацієнтів мали РС, а в контрольній – 153 (6,0 %). Подібна картина була і серед щеплених проти кашлюку – 19 (11,7 %) осіб з дослідної групи і 279 (17,4 %) – з контрольної.

На підставі зазначених фактів була розроблена гіпотеза про зростання ризику виникнення РС після щеплення проти ГВ рекомбінантною вакциною. І не підтверджено такого ризику в разі щеплення проти грипу і кашлюку.

Слід зазначити, що перше повідомлення про це дослідження у вигляді тез було зроблено на 19-й Міжнародній фармако-епідеміологічній конференції в Філадельфії у вересні 2003 р.

Рекомбінантна вакцина проти ГВ

Ця вакцина не має жодної небезпеки інфікування, оскільки містить лише поверхневий антиген вірусу ГВ (HBV), отриманий методом генної інженерії з

дріжджових клітин (*Saccharomyces cerevisiae*). Ця вакцина була визнана високоефективною, оскільки завдяки їй суттєво поліпшилась епідеміологічна ситуація стосовно ГВ у всьому світі: передусім стосовно рівня захворюваності на гострий ГВ, коли її ефективність оцінювалася на 95 %, а також і у віддаленому періоді, тобто тоді, коли міг би розвинутися хронічний ГВ, цироз печінки і первинний рак печінки. Досі, за оцінками міжнародних експертів, у зв'язку з минулим зараженням більше 350 млн людей мають хронічну HBV-інфекцію. 65 млн з них помре у зв'язку з розвитком цирозу чи раку печінки [12].

Зазначається також, що вакцина проти ГВ є однією з найбільш безпечних препаратів, які вироблялися колись і продукуються нині [13, 14]. Згідно з даними ВООЗ, вакцинація проти ГВ була включена до графіка щеплень у 140 країнах. Це єдина рекомбінантна вакцина масового використання.

У Польщі після запровадження інтенсивної програми боротьби з ГВ з 1993 до 2003 рр. загальна кількість захворювань знизилася з 13 296 до 1 819, тобто на 86,3 %. Відтак оцінюється, що вдалося запобігти 85 000 захворювань на гострий ГВ. А якщо врахувати, що 15 % гострих форм ГВ хронізується, то можна підрахувати, що таким чином вдалося відвернути близько 13 000 випадків хронічного ГВ [15], значна частина яких закінчилася б передчасною смертю.

Досі не зрозуміло, яким чином рекомбінантна вакцина, яка містить лише очищений HBsAg, може активувати імунні процеси, що врешті ведуть до РС [11]. Інші віруси, зокрема вірус Епштейна-Барр, мають значно більше шансів призвести до таких розладів імунної системи [16]. Для цього необхідні детальні дослідження й об'єктивна оцінка згаданих діаметрально протилежних висновків здійснених раніше досліджень.

Думки і погляди стосовно вакцинації проти ГВ

Висвітлена ситуація вимагає аналізу всіх аспектів справи для того, аби зробити відповідні висновки і визначитися з позицією.

Слід зазначити, що у цьому ж числі згаданого журналу «*Neurology*» була опублікована редакційна стаття під назвою «Чи веде щеплення проти гепатиту В до розсіяного склерозу?» (*Does the hepatitis B vaccine cause multiple sclerosis?*) [17]. В останньому абзаці цієї статті зазначено, що є розбіжності між висновками власних досліджень авторів, згідно з якими не розвивається жодних ускладнень після використання вакцини проти ГВ, у тому числі й РС, та даними, описаними *Hernan* [11]. Відтак є нагальна потреба з'ясування істин-

ності висновків *Hernan*. У роботі зазначається, що 93,3 % осіб з РС ніколи не щепилися проти ГВ. Таким чином, наголошується в статті, є інші причини розвитку РС, не зв'язані з вакцинацією проти ГВ.

Незаперечним аргументом позитивних якостей вакцини проти ГВ є запобігання хворобі, через яку тільки у США щороку помирає 5 000 осіб. Це необхідно обов'язково враховувати при розгляді такої спірної проблеми.

Світовий дорадчий комітет безпеки вакцин при ВООЗ видав декларацію, в якій стверджує, що не бачить вагомих підстав, які могли б підтвердити гіпотезу *Hernan*.

Головні аргументи комітету такі:

- надто мала кількість спостережень (11 дорослих хворих) для того, аби робити настільки серйозні висновки, такі ж суттєві зауваження стосуються методики роботи та інтерпретації її висновків;

- у зазначений період у Великобританії проти ГВ вакцинувалися тільки особи з групи високого ризику (працівники охорони здоров'я, лабораторій, подорожуючі до ендемічних районів, повії, наркомани, особи з хронічними захворюваннями печінки і нирок). Це може бути причиною різниці в обґрунтованості діагнозу РС серед осіб з дослідної та контрольної групи. Аналізувалися захворювання дорослих осіб у той час, коли щепленнями повинні бути охоплені передусім діти та молодь;

- не приділено належної уваги критеріям відбору осіб, включених до дослідної групи (163 пацієнти із 713);

- відзначено, що такі результати можуть бути зумовлені окисом алюмінію, що міститься в адсорбенті, та тіомерсалом. Для виключення ролі цих факторів не було зроблено відповідного аналізу;

- немає інформації про кількість застосованих доз вакцини проти ГВ та аналіз цієї проблеми. Усі відомості обмежуються тільки зазначенням терміну, який минув після введення останньої дози.

Крім того, Комітет стверджує, що результати його власних, описаних раніше, досліджень суперечать висновкам *Hernan*. Щоправда, результати досліджень *Hernan* були включені до зібрання даних, підданих метааналізу, і надалі відповідно враховуватимуться. Дорадчий комітет ВООЗ вважає, що аргументи *Hernan* недостатні для прийняття гіпотези про існування причинного зв'язку між щепленням проти ГВ і РС і не рекомендує переривати або модифікувати програму імунізації проти ГВ, враховуючи позитивні результати, отримані в різних країнах після застосування цієї вакцини [18].

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

До подібного висновку дійшло Національне товариство з вивчення розсіяного склерозу в США у вересні 2004 р., яке підкреслювало цілком відмінні результати вивчення цієї проблеми, отримані іншими авторами. Було наголошено на нагальній потребі продовження вакцинації проти ГВ дітей і молоді віком до 18 років. Адже у результаті цього від 1985 р. смертність від ГВ у США знизилася на 70 % [19].

Ряд документів, які засвідчують таку ж потребу у продовженні вакцинації, видано CDC в Атланті (США) у вересні 2004 р. Зазначений центр вказує на те, що дані *Hernan* не є переконливим доказом необхідності зміни політики та графіку щеплень [19].

Подібна епідеміологічна ситуація стосовно ГВ спостерігається й у Польщі. Тут також відзначено високу ефективність вакцини проти ГВ і не отримано даних, які підтверджували б інформацію про обговорюваний зв'язок між щепленням проти ГВ і захворюванням на РС [15].

Тут слід процитувати витяг з нефахової статті, опублікованої у «*Newsweek*» від 3.10.2004 р. [20], де так трактується зазначена проблема.

«Обережно, вакцинація! Зі щепленням проти гепатиту В може бути пов'язаний ризик захворювання на розсіяний склероз – таке сенсаційне відкриття зробили науковці з *Harvard School of Public Health*, про що повідомлялося на сторінках останнього номера часопису «*Neurology*». Вчені вважають, що ця вакцина може порушувати роботу імунної системи, що сприятиме розвитку розсіяного склерозу. Однією з причин цього захворювання вважають саме розлад імунної системи. Поки що результати дослідження зовсім не означають заборонити щеплення проти гепатиту В – набагато грізнішого захворювання, здатного цілком знищити печінку. Вчені звертають увагу на потребу уважнішого вивчення впливу вакцини на імунну систему і недоцільність вакцинації осіб з груп ризику або тих, які вже захворіли на розсіяний склероз».

Вакцинувати, не вакцинувати, як вакцинувати проти ГВ

Майже 20-річний власний досвід щеплення проти ГВ переважно вакциною другої генерації, тобто рекомбінантною, дозволяє нам оцінити ефективність, безпеку та реактивність цього препарату при різних способах його введення. Ми відзначили, що він справді ефективний, безпечний та малореактивний. Розроблено раціональні, ефективні багаторазові власні схеми щеплення різних груп людей. Ми звернули увагу на тривалу імунну пам'ять після щеплення, а отже й відсутність потреби

ревакцинувати здорових людей протягом щонайменше 15 років після закінчення вакцинації.

Стосовно результатів досліджень, опублікованих у журналі «*Neurology*» у вересні 2004 р., які вказують на методологічні застереження, про які йшлося раніше, у світлі інших досліджень на порушені питання слід дати таку відповідь:

- чи доцільна масова вакцинація проти ГВ – ТАК,
- чи слід переривати щеплення проти ГВ – НІ,
- чи модифікувати прийнятий графік вакцинації – НІ.

Які менш суттєві зауваження повинні бути враховані у даній ситуації?

На цьому можна було б і зупинитися. Однак вважаємо за доцільне виділити ще й наступні пункти.

Обговорювану статтю, опубліковану в часопису «*Neurology*», можна віднести до так званого антищепного руху. Порівняно з інформацією, яка публікувалася декілька чи декілька десятків років тому, зазначена стаття виважена, неагресивна, враховує позитивні й негативні сторони проблеми. Можна стверджувати, що минає або навіть й минув період агресивних виступів проти вакцинації. Здається, настає період, коли антищепний рух передусім спекулюватиме реактивністю вакцин, передусім пізніми ускладненнями, що таким чином применшуватиме позитивні сторони щеплення.

Порушена проблема можливого зв'язку вакцинації проти ГВ з розвитком РС повинна бути серйозно досліджена з урахуванням методологічних поправок. До такого дослідження на різних його етапах потрібно залучати кваліфікованих епідеміологів, статистиків, імунологів, вакцинологів, невропатологів, інфекціоністів, а також опублікувати рапорт з дискусією.

Мабуть, доцільним було б запропонувати інші способи вакцинації проти ГВ, а не тільки шляхом використання рекомбінантної вакцини, яка містить HBsAg, синтезований клітинами дріжджів. У період, коли доступною була тільки плазматична вакцина, дослідження спрямовувалися на пошук синтетичних або рекомбінантних імунопрепаратів. Після отримання позитивних результатів від використання теперішньої рекомбінантної вакцини інші дослідження були припинені. Звичайно, слід було б проаналізувати отриманий досвід і запропонувати ефективне й безпечне щеплення проти ГВ більше ніж одним методом.

Література

1. Borys D. Ruchy antyszczepionkowe // Magdzik W., Naruszewicz-Lesiuk D., Zieliński A. Wакsynologia (w druku).

2. The Merck Manual. Podręcznik Diagnostyki i Terapii. – Drugie wydanie polskie. – Wrocław: Urban i Partner, 2001. – S. 1745-1748.
3. Ascherio A., Zhang S.M., Hernan M.A. et al. Hepatitis B vaccination and the risk of multiple sclerosis // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – V. 344. – P. 327-332.
4. De Stefano F., Verstraeten T., Jacksin L.A. et al. Vaccinations and risk of central nervous system demyelinating diseases in adults // *Arch. Neurol.* – 2003. – V. 60. – P. 504-509.
5. Monteyne P., Andre F.E. Is there a causal link between hepatitis B vaccination and multiple sclerosis? // *Vaccine.* – 2000. – V. 18, N 19. – P. 1994-2001.
6. Sadvnick A.D., Scheifele D.W. School-based hepatitis B vaccination programme and adolescent multiple sclerosis // *Lancet.* – 2000. – V. 355. – P. 549-550.
7. Stukenboom M.C.J.M. Vaccinations, Demyelination, and Multiple Sclerosis Study (VDAMS). A population-based study in the UK // *Pharmacoepidemiol. Drug. Saf.* – 1999. – Suppl. 2. – P. 170-171.
8. Touze E., Fourier A., Rue-Fenouche C. et al. Hepatitis B vaccination and first central nervous system demyelinating event: a case-control study // *Neuroepidemiology.* – 2002. – V. 21. – P. 180-186.
9. Touze E., Gout O., Vardier-Taillefer M.H. et al. Premier episode de demyelination du systeme nerveux central et vaccination contre 1 hepatite B: etude cas-temoins pilote // *Rev. Neurol.* – 2000. – V. 156. – P. 242-246.
10. Zipp F., Weil J.G., Einhaupl K.M. No increase in demyelinating diseases after hepatitis B vaccination // *Nat. Med.* – 1999. – V. 5, N 9. – P. 964-965.
11. Hernan M.A., Jick S.S., Olek M.J., Jick H. Recombinant hepatitis B vaccine and the risk of multiple sclerosis. A prospective study // *Neurology.* – 2004. – V. 63. – P. 838-842.
12. Kane M., Clements J., Hu D. Hepatitis B // *Disease Control priorities in developing countries.* – New York Oxford University Press, 1993. – P. 321-330.
13. Dittman S. Special adress: safety of hepatitis B vaccination // *Vaccine.* – 2000. – V. 18. – P. 810-811.
14. Viral hepatitis Prevention Board. Meeting report Multiple sclerosis and hepatitis B vaccine // *Vaccine.* – 1999. – V. 17. – P. 2473-2475.
15. Magdzik W. Wirusowe zapalenie wątroby typu B w Polsce do 2002 roku. Zasady zapobiegania i zwalczania drogą uodpornienia czynnego. – Warszawa, 2003.
16. Institute of Medicine. Hepatitis B vaccine and demyelinating neurological disorders // *Immunization safety review.* – Waszyngton DC: The National Academics Press, 2002.
17. Naismith R.T., Cross A.H. Does the hepatitis B vaccine cause multiple sclerosis? // *Neurology.* – 2004. – V. 63. – P. 772-773.
18. World Health Organization. Global Advisory Committee on Vaccine Safety: Response to the paper by M.A. Hernan and others in *Neurology* 14 September 2004 issue entitled «Recombinant hepatitis B vaccine and the risk of multiple sclerosis». – September 2004.
19. National Multiple Sclerosis Society. Hepatitis B vaccine. – September 24, 2004.
20. *Zdrowie.* Uwaga na szczepionkę // *Newstweek* z 3.10.2004. – S. 75.

© Деміховська О.В., 2005
УДК 616/9-022/363

О.В. Деміховська

СИСТЕМА ОГЛЯДУ ЗАНОЗОКОМІАЛЬНИМИ ІНФЕКЦІЯМИ: ЄВРОПЕЙСЬКИЙ ВИБІР*

Робота виконана за підтримки ДААД (Deutscher Akademischer Austauschdienst)

Проблема лікарняних інфекцій з'явилася майже з моменту організації першої у світі лікарні. Прагнення мінімізувати ризик інфекційних захворювань пацієнтів соматичних стаціонарів в умовах прогресу медичної техніки і поширення інвазивних втручань й тим самим реалізувати найважливіший принцип Гіппократа «не нашкодь»,

привело до створення у 70-80-х роках 20-го століття системи інфекційного контролю в лікарнях (термін CDC, Атланта, США) [1, 2]. Ця система продемонструвала свою ефективність не тільки в США, але й в інших країнах, які її впровадили. Створення постійно діючої системи інфекційного контролю передбачає певну законодавчу базу та

* Автор висловлює подяку колективу Інституту гігієни та медицини доквілля при медичному університету *Charite* на чолі з професором Henning Rüden, а також професору Petra Gastmeier з Інституту медичної мікробіології при Медичній вищій школі у Ганновері за плідну роботу і цінні поради.