Отдаленные последствия гепатита А у детей

В. Ф. Учайкин, О. Б. Ковалев, О. В. Молочкова, Т. В. Чередниченко

ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова МЗ РФ, Москва

Различные варианты затяжных форм гепатита А, течение с обострением по-прежнему вызывают дифференциально-диагностические трудности и ошибки. Сохраняющиеся до настоящего времени тяжелые и холестатические формы гепатита А у детей, фульминантные формы у подростков, взрослых и беременных позволяет считать эту проблему актуальной.

Сохраняется актуальной и перспективной задача вакцинопрофилактики гепатита А в рамках Национального календаря профилактических прививок России. Многочисленные исследования показали, что французская вакцина AVAXIM 80 показала хорошую иммуногенность и безопасность применения у детей.

Ключевые слова: гепатит А, течение, исходы, отдаленные последствия, дети, вакцинация, инактивированная вакцина AVAXIM 80

Long-term Consequences of Hepatitis A in Children

V. F. Uchaikin, O. B. Kovalev, O. V. Molochkova, T. V. Cherednychenko

Russian National Research Medical University after N.I. Pirogov Russian Ministry of Health, Moscow

Various embodiments of lingering forms of hepatitis A, for the aggravation still cause differential diagnostic difficulties and mistakes. Continuing to the present heavy and cholestasis form of hepatitis A in children, fulminant form of adolescents, adults and pregnant women let to suggest this issue to be relevance.

The task of vaccine prevention of hepatitis A in the National Immunization Schedule Russia keeping up to be relevance and perspective. Numerous studies have shown that the French vaccine AVAXIM 80 showed good immunogenicity and safety vaccinate in children.

Keywords: Hepatitis A, course, outcomes, long-term consequences, children, vaccination, inactivated vaccine AVAXIM 80

Контактная информация: Ковалев Олег Борисович — д.м.н., проф. каф. инфекционных болезней у детей № 1 РНИМУ; Москва, Шмитовский пр., 29, ДГКБ № 9; (499) 256-60-26; ci-journal@mail.ru (Kovalev Oleg — DMS, Professor of Department of Infectious Diseases in Children of Russian National Research Medical University after N.I. Pirogov Russian Ministry of Health; Shmitovskiy proezd, 29, CMCH №9, Moscow, 123317, Russia; (499) 256-60-26); ci-journal@mail.ru

УДК 616.36-022:578.891

Проблема гепатита А относительно хорошо исследована [1—4]. Гепатитом А (ГА) болеют преимущественно дети. Однако, в последнее время, в результате повышения уровня гигиены в западных странах, ГА все чаще наблюдается у взрослых. Достаточно хорошо исследован возбудитель болезни, разработаны критерии клинической и лабораторной диагностики. Хорошо изучены клинические проявления. Но приходится констатировать, что заболевание может протекать в две фазы или с картиной холестаза, изредка — даже в виде фульминантной формы.

Течение гепатита А, как правило, благоприятное. Однако нельзя забывать о холестатическом варианте течения, когда необходимо считаться со значительным повышением содержания билирубина (> 300 мкмоль/л), которое может сохраняться в течение 2—5 мес. и сопровождаться зудом, лихорадкой и похуданием [4]. Кроме того, нужно всегда помнить о двухфазном течении гепатита А (так называемые Relaps-формы), с повторным выявлением возбудителя в фекалиях, поскольку в этих случаях постоянно возникают дифференциально-диагностические трудности и ошибки.

И наконец, общеизвестно, что частота фульминантных форм гепатита А в Европе составляет 0,01%, при этом выживаемость находится в пределах от 33 до 61%. 1,5—19% всех случаев фульминантного течения острых гепатитов этиологически связаны с гепатитом А [3—4].

Таким образом, в настоящее время представляют интерес клинические варианты течения, исходы и отдаленные последствия ГА, а наиболее актуальной перспективной задачей является разработка эффективной профилактики на основе вакцинации и включение вакцины против гепатита А в Национальный календарь профилактических прививок России.

Гепатит А — заболевание с широким диапазоном клинических проявлений: от инаппарантных субклинических форм, протекающих без клинических симптомов, до клинически выраженных форм с яркими симптомами интоксикации и довольно тяжелыми метаболическими нарушениями [2—5].

При типичном течении болезни отчетливо выражена цикличность с последовательной сменой четырех периодов: инкубационного, преджелтушного, желтушного и постжелтушного. Учитывая, что нередко встречаются безжелтушные формы, правильнее различать следующие периоды болезни: инкубационный, продромальный, или начальный (преджелтушный), период разгара (полное развитие болезни) и период реконвалесценции.

Период реконвалесценции в соответствии с его сущностью можно еще называть восстановительным, или репарационным периодом. Этим подчеркивается большое клиническое значение его, поскольку процесс выздоровления при гепатите А, хотя и является неизбежным, но все же осуществляется многоступенчато и имеет несколько вариантов.

Разработки на кафедре детских инфекций РНИМУ позволили создать универсальную кривую, характеризующую закономерность функционального восстановления печени у больного, типичные ее различия при остром, затяжном и хроническом течении вирусных гепатитов [6]. Так, при исследовании темпа функционального восстановления печени было выявлено, что через 8—10 дней от разгара заболевания при остром течении количественное распределение больных с учетом темпа функционального восстановления было следующим: универсальный (нормальный) темп имело 78% больных, замедленный — 16% и быстрый — 6% пациентов, тогда как у больных с затяжным течением и в случае последующей

хронизации процесса замедленный темп функционального восстановления имела половина больных в каждой группе. В связи с этим прогноз вероятности острого течения вирусного гепатита при нормальном темпе функционального восстановления равен 0,93, затяжного — 0,04 и хронического — 0,03. Среди больных с замедленным темпом функционального восстановления вероятность формирования хронического гепатита и затяжного течения резко возрастает и соответственно равняется 0,13 и 0,15. Т. е. среди больных с замедленным темпом функционального восстановления в среднем у одного ребенка из 8 в исходе заболевания будет хронический гепатит. А замедленный темп функционального восстановления чаще отмечался у больных с отягощенным преморбидным фоном и при наличии сопутствующих и интеркуррентных заболеваний.

Следовательно, больные, имеющие через 8—10 дней от разгара заболевания замедленный темп функционального восстановления печени в сочетании с замедлением темпа клинического выздоровления, нуждаются, по нашему мнению, в самом пристальном внимании, которое должно быть направлено на проведение дополнительных клинико-лабораторных исследований, уточнение показателей преморбидного фона, поскольку такие данные помогают выявить больных, у которых хронизация процесса наиболее вероятна.

Течение гепатита А по продолжительности может быть острым и затяжным, а по характеру — гладким без обострений, с обострениями, а также с осложнениями со стороны желчных путей и с наслоением интеркуррентных заболеваний.

В основу разграничения острого и затяжного течения положен временной фактор. При остром течении полное восстановление структуры и функции печени наступает через 2—3 мес., тогда как при затяжном течении — через 5—6 месяцев от начала болезни.

Острое течение. По нашим данным, острое течение наблюдается у 96,5% детей с верифицированным гепатитом А. В рамках острого течения может быть очень быстрое исчезновение клинических симптомов, и к концу 2—3 недели болезни наступает полное клиническое выздоровление с нормализацией функционального состояния печени, но может быть и более медленная обратная динамика клинических проявлений с замедленным темпом восстановления функций печени. У этих детей общая продолжительность болезни, хотя и укладывается во временные рамки острого гепатита (2—3 мес.), но в течение 6—8 нед. после исчезновения желтухи могут оставаться те или иные жалобы (нарушение аппетита, неприятные ощущения в области печени и др.), а также увеличение, уплотнение или болезненность печени, редко — увеличение размеров селезенки, неполная нормализация функций печени (по результатам функциональных проб) и др. Среди обследованных нами 1158 детей, перенесших гепатит А, к моменту выписки из стационара (25—30-й день болезни) у 2/3 детей полностью отсутствовали клинические симптомы болезни и происходила нормализация большинства функциональных проб печени. При этом симптомы интоксикации у 73% детей исчезли уже к 10 дню болезни. Желтушность кожных покровов у 70% детей исчезла к 15 дню болезни, у остальных 30% она держалась в виде небольшой иктеричности склер до 25 дня. Полная нормализация показателей пигментного обмена у 2/3 детей наступила к 20 дню, у остальных — к 25—30 дню болезни. Активность печеночно-клеточных ферментов достигала нормальных значений к этому сроку у 54% больных; у 41% детей к этому периоду нормализовались размеры печени, у остальных (59%) край печени хотя и выступал из-под реберной дуги не более, чем на 2—3 см, но у большинства из них это увеличение можно было связать с возрастными особенностями. Через 2 месяца от начала заболевания лишь у 14,2% детей, перенесших гепатит А, отмечалась незначительная гиперферментемия (показатели АлАТ превышали нормальные значения не более, чем в 2—3 раза) в сочетании с небольшим увеличением размеров печени (край печени выступал из-под реберной дуги на 1—2 см), повышением тимоловой пробы и явлениями диспротеинемии. Патологический процесс в этих случаях мы расценили как затянувшаяся реконвалесценция. Дальнейшее течение болезни у большинства этих больных также доброкачественное.

У 11,6% детей через 6 мес. от начала заболевания выявлялись различные последствия гепатита А, в том числе у 4,4% — увеличение и уплотнение печени при полном сохранении ее функций, у 7,2% — боли в животе за счет дискинезии желчных путей (3%), холецистита или холангита (1,5%), гастродуоденита (2,5%), панкреатопатии (0,2%). Ни в одном случае мы не наблюдали формирования хронического гепатита.

Выздоровление с анатомическим дефектом, постгепатитная гепатомегалия (остаточный фиброз). Это длительно или пожизненно сохраняющееся увеличение размеров печени после перенесенного гепатита А при полном отсутствии клинических симптомов и лабораторных сдвигов. Морфологической основой гепатомегалии является остаточный фиброз печени, при этом дистрофические изменения со стороны гепатоцитов полностью отсутствуют, но возможны пролиферация Купферовских клеток и огрубение стромы. Следует, однако, отметить, что не любое увеличение печени после острого гепатита можно трактовать как остаточный фиброз. По данным нашей клиники, увеличение размеров и уплотнение печени через 1 мес. после выписки из стационара отмечается у 32,4% детей, через 3 мес. — у 24%, а через 6 мес. — у 11,6% детей. У всех этих детей печень выступала из-под края реберной дуги на 1,5—2,5 см и была безболезненной, а биохимические тесты указывали на полное восстановление ее функциональной активности. По формальным признакам такое увеличение размеров печени можно было бы трактовать как остаточный фиброз печени в исходе гепатита А. Однако при тщательном изучении анамнеза и в результате целенаправленного обследования (УЗИ, иммунологические тесты и др.) у большинства этих детей увеличение размеров печени мы расценили как конституциональную особенность или как результат перенесенных ранее других заболеваний. Только у 4,5% детей мы смогли документировать остаточный фиброз в исходе гепатита А.

Затяжное течение наблюдается не более чем у 4—5% больных. Формирования хронического гепатита не отмечается.

Затяжное течение. Под затяжным гепатитом следует понимать такой патологический процесс, который характеризуется стойкими клиническими, биохимическими и морфологическими признаками активного гепатита длительностью от 3 до 6—9 месяцев. При гепатите А затяжной гепатит встречается относительно редко. С. Н. Соринсон наблюдал затяжное течение при гепатите А у 2,7% больных, И. В. Шахгильдян — у 5,1%, П. А. Даминов — у 10%. Относительно широкий диапазон колебаний частоты затяжного течения гепатита А можно объяснить не только разным составом больных, но в первую очередь неодинаковым подходом к его диагностике. К затяжному гепатиту принято относить все случаи заболевания, продолжающиеся от 3 до 6 мес. По нашему мнению, при гепатите А у детей затяжной гепатит следует диагностировать при продолжительности заболевания более 2 месяцев.

У больных с затяжным гепатитом А начальные проявления болезни мало чем отличались от таковых при остром гепатите. Заболевание, как правило, начиналось остро с подъема температуры тела до 38—39°С и появления симптомов интоксикации. Длительность преджелтушного периода в среднем составила 5 ± 2 дня. С появлением желтухи симптомы интоксикации обычно ослабевали. Максимальной выраженности желтуха достигала на 2—3 день желтушного периода. В большинстве случаев симптомы интоксикации и желтухи исчезали в сроки, соответствующие острому течению болезни. Нарушение цикличности выявлялось лишь в периоде ранней реконвалесценции. При этом длительно оставались увеличенными размеры печени, редко селезенки. В сыворотке крови активность печеночно-клеточных ферментов не обнаруживала тенденции к нормализации и оставались высокими показатели тимоловой пробы. У четверти больных с отчетливой первоначальной положительной динамикой клинических и биохимических показателей в периоде реконвалесценции вновь повысилась активность АлАТ и Ф-1-ФА и наросла величина тимоловой пробы, при этом только в единичных случаях появлялась незначительная (количество билирубина не превышало 35 мкмоль/л) и кратковременная желтуха.

Затяжной гепатит А у детей заканчивается выздоровлением. Однако среди наблюдавшихся нами 73 детей с затяжным гепатитом А у 63 выздоровление наступило в сроки от 3 до 5 месяцев и лишь у 6 детей в более поздние сроки, в том числе у 3 детей полное восстановление функции печени наступило на 9 и даже 12 месяце от начала болезни, что формально укладывается в сроки хронического течения заболевания.

Более того: морфологические данные, полученные нами при пункционной биопсии печени на 4—6 мес. от начала болезни, свидетельствовали о продолжении острого процесса при отсутствии признаков хронического гепатита.

Представленные нами фактические данные показывают, что процесс выздоровления при затяжном гепатите А может существенно затягиваться и быть более 6 месяцев. И на это имеются соответствующие патогенетические основания. В основе возникновения затяжного гепатита А лежат особенности иммунологического реагирования. Показатели клеточного иммунитета у таких больных на протяжении всего острого периода характеризуются незначительным снижением количества Т-лимфоцитов и почти полным отсутствием сдвигов со стороны иммунорегуляторных субпопуляций. При этом коэффициент отношения Т-хелперы/Т-супрессоры не отклоняется от нормальных значений. Отсутствие перераспределения иммунорегуляторных субпопуляций, надо полагать, не способствует глобулинопродукции. У больных с затяжным гепатитом А количество В-лимфоцитов и концентрация сывороточных IgG и IgM на высоте острого периода обычно находятся в пределах нормальных значений, а уровень специфических анти-HAV класса IgM хотя и повышается, но незначительно. Лишь в конце 2-го месяца от начала заболевания наблюдается некоторое понижение количества Т-супрессоров, что в конечном итоге приводит к увеличению количества В-лимфоцитов, возрастанию концентрации сывороточных иммуноглобулинов в 1,5—2 раза и увеличению уровня специфических анти-HAV класса IgM. Такие иммунологические сдвиги приводили, хотя и к запоздалой, но все же полной элиминации вируса и выздоровлению.

Таким образом, по характеру иммунологического реагирования затяжной гепатит А приближается к острому гепатиту, с той лишь особенностью, что при нем отмечается замедленный специфический иммуногенез и формируется удлиненный цикл инфекционного процесса.

Течение с обострением. В случаях течения с обострением имеются в виду усиление клинических признаков гепатита и ухудшение функциональных печеночных проб на фоне сохраняющегося патологического процесса в печени. Обострения следует отличать от рецидивов — повторного возникновения (после периода отсутствия видимых проявлений болезни) основного синдрома заболевания в виде увеличения размеров печени, нередко селезенки, появления желтухи, возможного повышения температуры тела и др. Рецидивы могут возникать и в виде безжелтушного варианта. Как обострения, так и рецидивы всегда сопровождаются повышением активности печеночно-клеточных ферментов, которое обычно предшествует их появлению и как бы сигнализирует об их возникновении. Обнаруживаются также соответствующие изменения осадочных белковых проб и других лабораторных тестов. В ряде случаев отмечается только отклонение со стороны печеночных тестов без каких-либо клинических проявлений болезни. Это так называемые биохимические обострения.

Почему возникают обострения и рецидивы — в настоящее время точно не установлены. Учитывая, что рецидивы возникают в большинстве случаев на 2—4 мес. от начала гепатита А, можно предполагать суперинфицирование вирусами другого вида гепатита. По данным литературы, в половине случаев во время «рецидива» обнаруживается транзиторная HBs-антигенемия, что свидетельствует в пользу наслоившегося гепатита В. Показано, что при наслоении гепатита В течение гепатита А бывает волнообразным за счет ферментативных обострений, или возникают «рецидивы», протекающие с типичной клинической картиной гепатита В. Исследования,

проведенные в нашей клинике, подтверждают роль суперинфекции в генезе возникновения рецидивов при гепатите А. У части детей с так называемым «рецидивом» гепатита А мы документировали суперинфекцию НВ-вирусом (1,5%) или не могли исключить наслоение гепатита С.

Однако, если вопрос о генезе возникновения рецидивов гепатита А большинством исследователей решается однозначно и расценивается как наслоение другого вида гепатита, то понять причину обострений не всегда бывает просто. Весьма часто обострения гепатита А возникают у детей с так называемой затянувшейся реконвалесценцией, т. е. на фоне еще сохраняющейся активности печеночно-клеточных ферментов и нарушений других печеночных проб. Усиление активности патологического процесса в печени в таких случаях возникает без видимых причин и, как правило, на фоне циркуляции в крови специфических анти-HAV класса IgM. Можно, конечно, предполагать, как это делает, например, И. В. Шахгильдян, что в этих случаях имеет место заражение другим антигенным вариантом вируса гепатита А, но все же больше оснований считать, что основной причиной возникновения обострения является активация вируса, возникающая у ребенка с функциональной недостаточностью иммунитета и запаздыванием полноценного иммунологического реагирования, следствием чего может явиться низкий уровень специфического антителогенеза и повторный прорыв вируса в свободную циркуляцию. В ряде случаев, в периоде, предшествующем возникновению обострения, мы наблюдали снижение титра анти-HAV класса IgA в сыворотке крови.

Течение с поражением желчных путей. При гепатите А поражение желчных путей обычно проявляется дискинетическими явлениями, которые могут быть диагностированы в любом периоде болезни. Преобладающим типом дискинезии является гипертонический, характеризующийся гипертонией мышцы — сжимателя, повышенным тонусом пузырного протока и желчного пузыря. Эти изменения отмечаются при любой форме гепатита А, но более резко выражены при среднетяжелой форме, особенно у больных с холестатическим синдромом.

У большинства детей дискинетические явления в желчевыводящих путях проходят без какого-либо лечения по мере ликвидации симптомов вирусного поражения печени, что дает основание их возникновение в остром периоде болезни связывать непосредственно с HAV-инфекцией. Поражение желчных путей в остром периоде гепатита А существенно не влияет на характер течения патологического процесса в печени. Общая продолжительность болезни в большинстве случаев укладывается в рамки острого гепатита. Только в редких случаях поражение желчных путей сопровождается холестатическим синдромом. Нередко поражение желчных путей выявляется в периоде реконвалесценции. При этом дети жалуются на периодически возникающие боли в животе, тошноту, иногда рвоту. Часто у них бывает отрыжка натощак. При объективном осмотре удается обнаружить болезненность печени, преимущественно в проекции желчного пузыря. В части случаев отмечаются положительные «пузырные» симптомы и гепатомегалия без отчетливых субъективных жалоб.

Течение с наслоением интеркуррентных заболеваний. Считается, что сочетание двух инфекционных заболеваний всегда оказывает взаимное влияние на их клиническое течение. Многие рассматривают и интеркуррентные заболевания как одну из возможных причин обострений, рецидивов и затяжного течения гепатита А.

В доступных источниках высказывается мнение об отягощающем влиянии на течение болезни таких интеркуррентных инфекций, как дизентерия, пневмония, брюшной тиф, ОРВИ, корь, коклюш, а также глистной инвазии, гастродуоденита, язвенного колита и многих других.

Однако, большинство данных литературы по проблеме гепатитов-микст мало убедительны, так как наблюдения проводились на не верифицированном гепатите А, и, следовательно, не исключали гепатит В, С и «ни А, ни С» у этой группы больных.

Среди наблюдавшихся нами 987 детей с верифицированным гепатитом А в 33% случаев заболевание протекало в сочетании с другими инфекциями, в том числе у 23% с ОРВИ и у 4% — с инфекцией мочевыводящих путей.

Однако, следует отметить, что существенного влияния интеркуррентных заболеваний на выраженность клинических проявлений, степень функциональных нарушений, а также характер течения, ближайшие и отдаленные исходы гепатита А мы не наблюдали. Лишь у отдельных больных при наслоении интеркуррентного заболевания вновь отмечалось увеличение размеров печени, оживление активности печеночно-клеточных ферментов, увеличение показателя тимоловой пробы и даже замедленный темп функционального восстановления печени. Однако и у этих детей связать отмеченные изменения исключительно только с наслаивающейся инфекцией не представлялось возможным. Очевидно, что вопрос о взаимном влиянии гепатита А и сопутствующих заболеваний нельзя считать полностью решенным; по нашему мнению, нет достаточных оснований преувеличивать или недооценивать значение интеркуррентных заболеваний для тяжести, характера течения и исходов гепатита А у детей.

Повышение невосприимчивости к HAV-инфекции и вакцинопрофилактика. Среди мероприятий, направленных на повышение невосприимчивости населения к гепатиту А, определенное значение имеет введение нормального иммуноглобулина. Многочисленными исследованиями показано, что своевременное применение иммуноглобулина в очаге гепатита А, наряду с проведением других противоэпидемических мероприятий, способствует купированию вспышек в детских учреждениях. Заболеваемость клинически выраженными формами среди иммунизированных снижается, по сравнению с не иммунизированными, в несколько раз.

Профилактический эффект при иммунопрофилактике обеспечивается присутствием в препаратах коммерческого гамма-глобулина специфических антител (анти-HAV) класса IgG. Но поскольку для изготовления препаратов иммуноглобулина используется донорская кровь (плацентарная и абортная) от женщин, не болевших вирусным гепатитом, содержание антител к вирусу гепатита А в коммерческих гамма-глобулинах часто бывает низким. Именно этим можно объяснить недостаточную профилактическую эффективность многих серий иммуногло-

булиновых препаратов. В последние годы для повышения эффективности иммунопрофилактики проводят стандартизацию коммерческих гамма-глобулинов по титру антител к вирусу гепатита А. Показано, что наилучший профилактический эффект достигается при использовании иммуноглобулина с титром анти-HAV 1 : 10 000 и выше. Получить такой высокотитрованный иммуноглобулин обычно удается из крови доноров-реконвалесцентов гепатита А. В настоящее время по новой технологии создано несколько препаратов высокоактивных иммуноглобулинов, которые проходят клинические испытания.

Существует два вида иммунопрофилактики гепатита А: плановая и по эпидемическим показаниям. Иммуноглобулин вводят детям от 1 года до 14 лет, а также беременным женщинам, имевшим контакт с заболевшими гепатитом А в семье или детском учреждении в течение 7—10 дней, считая от первого случая заболевания. Детям в возрасте от 1 года до 10 лет вводят 1 мл 10% коммерческого иммуноглобулина, старше 10 лет и взрослым — 1,5 мл.

Отмечая отчетливый противоэпидемический эффект при использовании иммунопрофилактики, приходится все же признать, что ее возможности ограничены. Даже при соблюдении всех необходимых условий (поголовная иммунизация контактных, высокое содержание в препаратах анти-HAV) индекс эффективности не превышает 3. Кроме того, приходится учитывать, что продолжительность защитного иммунитета не превышает 5—6 мес., поэтому при возникновении повторных случаев заболевания по истечении этого срока приходится прибегать к повторному введению иммуноглобулина, что само по себе не безразлично, так как может приводить к повышенной сенсибилизации, поэтому радикальное решение проблемы профилактики гепатита А возможно лишь с помощью вакцин [7, 8].

Первый прототип вакцины против гепатита А был сделан в 1978 году. Был получен формалинизированный гомогенат печени от HAV-инфицированных вирусом гепатита А. В настоящее время предложено несколько вариантов инактивированой вакцины против гепатита А.

Вакцинацию против гепатита А рекомендуется начинать с 12-месячного возраста. Стандартный первичный курс состоит из одной дозы. Поддерживающую вторую дозу рекомендуется вводить спустя 6—12 месяцев после первой дозы. В наставлении к отечественной вакцине против гепатита А рекомендуется трехкратная вакцинация по схеме 0, 1, 6 месяцев с последующей ревакцинацией через каждые 5 лет.

Вакцины против гепатита А формируют гуморальный иммунитет к HAV. После одной дозы вакцины протективный уровень иммунитета формируется у 95% вакцинированных и у большинства из них он сохраняется не менее года. После 2-й бустерной дозы титр антител резко возрастает и практически у всех обеспечивает надежную защиту на протяжении 10 лет. Согласно контрольным исследованиям, количество антител после применения вакцины практически не отличается от такового у лиц, перенесших это заболевание, и поэтому до настоящего времени не решен окончательно вопрос о целесообразности последующих ревакцинаций.

По аналогии с другими инактивированными вакцинами, можно предположить, что длительность поствакцинального иммунитета не может быть продолжительной и, скорее всего, встанет вопрос о ревакцинирующих дозах через 5 или 10 лет. Однако, этот вопрос нуждается в дополнительном изучении. Теоретически можно допустить, что поскольку в нашем регионе слишком высока циркуляция вируса гепатита А, существует возможность естественной бустерной иммунизации, и за счет этого будет поддерживаться протективный иммунитет на протяжении всей жизни. Если исходить из таких предпосылок, вполне очевидно, что главная задача провести первичную вакцинацию, которая будет постоянно подпитываться естественной иммунизацией. Вместе с тем нетрудно предположить, что после массовой вакцинации против гепатита А наступит такой период, когда произойдет резкое снижение циркуляции вируса гепатита А и в этом случае уменьшится естественная иммунизация и, скорее всего, может произойти снижение уровня защищенности против гепатита А и тогда, возможно, более остро встанет вопрос о ревакцинирующих дозах через определенные промежутки времени.

Поскольку гепатит А относится к чрезвычайно распространенной инфекции в нашей стране, можно ставить задачу о поголовной вакцинации в детском возрасте.

В большинстве развитых стран вакцину против гепатита А рекомендуется вводить лицам из групп высокого риска: военнослужащим, путешественникам в регионы с высоким уровнем заболеваемости гепатитом А (Африка, Азия, Средний Восток, Центральная и Южная Америка), лицам с профессионально высоким риском заболевания гепатитом А (работники санитарной службы, пищеблоков, медицинских учреждений, организованных дошкольных учреждений и др.), проживающим в регионах с высокой циркуляцией эпидемических клонов возбудителя болезни в условиях низкого санитарно-гигиенического уровня жизни и другим.

Инактивированные вакцины против гепатита А относительно мало реактогенны. Примерно у 15% лиц в месте введения отмечают местную реакцию в виде болезненности, припухлости, покраснения; у 0,5% вакцинированных отмечают сильные боли. Нарушение общего самочувствия с головными болями, недомоганием, чувство жара, ознобы, тошнота, рвота, потеря аппетита и др. отмечаются не более чем у 3—10% вакцинированных лиц. Они возникают в первые 24 часа от момента введения вакцины и проходят через несколько часов. На повторное введение вакцины частота побочных реакций бывает значительно меньше.

Вакцину против гепатита А можно сочетать с любой другой вакциной, декларированной календарем профилактических прививок, при условии введения в разные участки тела и разными шприцами.

Одной из зарегистрированных и хорошо себя зарекомендовавших в России вакцин против гепатита А является Аваксим 80 (AVAXIM 80) производства Санофи Пастер, Франция. AVAXIM 80 содержит 80 единиц антигена инактивированного вируса гепатита А штамма GBM, выращенного на клетках MRC_5, выпускается в шприц-дозе 0,5 мл.

САНОФИ ПАСТЕР

СОЗДАВАЯ ВАКЦИНЫ, УКРЕПЛЯЯ ВЕРУ В БУДУЩЕЕ

ПЕНТАКСИМ®

Вакцина против коклюша (бесклеточная), дифтерии, столбняка, полиомиелита (инактивированная) и гемофильной инфекции типа b

- Надежная защита от пяти инфекционных заболеваний в одной вакцине
- Удобство в применении: снижение инъекционной нагрузки
- Хорошо переносится детьми

АВАКСИМ 80

Эффективная защита против гепатита А

- Высокая иммуногенность и длительная защита
- Удобный график вакцинации и ревакцинации
- Применяется у детей с 1 года до 15 лет включительно

ПНЕВМО 23

Полноценная защита от пневмококковой инфекции

- Надежная защита от пневмококковых инфекций, включая пневмонии и менингиты
- Показана в первую очередь детям, посещающим детские сады, школы; длительно и часто болеющим детям; детям с хроническими заболеваниями
- Эффективна и хорошо переносится

ВАКСИГРИП

Современная сплит-вакцина против гриппа для детей и взрослых

- Специальная детская дозировка – 0,25 мл для детей с 6 месяцев до 3 лет
- Эффективна как отдельно, так и в сочетании с вакциной против пневмококковой инфекции Пневмо 23

SANOFI PASTEUR

Для получения дополнительной информации обращайтесь по адресу:
125009, г. Москва, ул. Тверская, 22
тел.: (495) 721 14 00, (495) 935 86 90/92/93/94/95;
факс: (495) 721 14 11, (495) 935 86 96
www. privivka.ru
отдел фармаконадзора: (495) 935 86 91

RU PNX 14 07 16

В ходе множественных отечественных и зарубежных исследований была показана высокая иммуногенность, а также хорошая переносимость и безопасность вакцины Аваксим 80 [9—11]. Так, после однократного введения AVAXIM 80 стимулировала серопротективный уровень (≥ 30 МЕ/л) через 1 нед. у 90% привитых, через 2 нед. после вакцинации — у 98,3% привитых, а через 4 нед. — у 100% [11—13]. При массовой вакцинации у взрослых после введения 1 дозы Аваксим удалось достичь полной ликвидации заболеваемости, что позволяет рекомендовать эту вакцину для экстренной профилактики при ликвидации вспышек гепатита А. Также было показано сохранение защитных титров антител спустя 3 года даже после однократного введения вакцины Аваксим 80 [12].

На примере опыта Аргентины, где с 2005 г. начата иммунизация детей старше 1 года с использованием одной дозы инактивированной вакцины против гепатита А «Аваксим», продемонстрирована экономическая эффективность вакцинации против ГА, частота достижения и сохранность протективных уровней поствакцинальных антител после однодозовой вакцинации, а также влияние данной схемы массовой иммунизации на снижение показателей заболеваемости острым ГА и частоты случаев фульминантного ГА [13, 14].

Исследования показали, что AVAXIM 80 можно использовать для завершения курса вакцинации, начатого другой инактивированной вакциной против гепатита А. Для представленных на мировом рынке инактивированных вакцин продемонстрированы сходные иммуногенность и безопасность, а также взаимозаменяемость данных вакцин при введении второй, бустерной дозы [9, 10, 15, 16]. Вакцина Аваксим 80 иммуногенна и безопасна при сочетанной вакцинации против кори, краснухи, паротита [11], при ревакцинации против дифтерии, столбняка, коклюша, полиомиелита и Хиб-инфекции.

Заключение

Таким образом, гепатит А по-прежнему доминирует среди заболеваний печени. Гепатит А — острое, циклически протекающее заболевание с благоприятным исходом. При этом фульминантная форма встречается крайне редко, хронический гепатит не формируется. Но затяжное течение имеет свои особенности и небезразлично для больного. Различные варианты затяжных форм, течение с обострением по-прежнему вызывают дифференциально-диагностические трудности и ошибки. Вместе с тем гепатит А как инфекция с энтеральным механизмом заражения имеет широкое распространение, и успешная борьба с этим видом гепатита возможна лишь на пути поголовной иммунизации. Большие успехи достигнуты в создании вакцин против гепатита А на основе инактивированного вируса.

Сохраняется актуальной и перспективной задача вакцинопрофилактики гепатита А в рамках Национального календаря профилактических прививок России. Можно прививать детей в возрасте 1—3 лет перед поступлением в организованные коллективы, выезжающих на отдых, у морю, в страны Азии и Африки. Так как вакцина против гепатита А является инактивированной, она может сочетаться с любыми другими вакцинами, например при введении вакцины против кори, краснухи, паротита, при ревакцинации против дифтерии, столбняка, коклюша, полиомиелита и Хиб-инфекции, совместно с вакциной против ветряной оспы.

Многочисленные исследования показали, что французская вакцина AVAXIM 80 показала хорошую иммуногенность и безопасность применения у детей.

Литература/References:

1. Учайкин В.Ф., Нисевич Н.И., Шамшева О.В. Инфекционные болезни и вакцинопрофилактика у детей. — М.: Гэотар Медицина, 2006. — 687 с.
   Uchaykin V.F., Nisevich N.I., Shamsheva O .V. *Infektsionnyie bolezni i vaktsinoprofilaktika u detey* [Infectious diseases and vaccination in children].— M.: Geotar Meditsina, 2006. — 687 s.
2. Учайкин В.Ф., Нисевич Н.И., Чередниченко Т.В. Вирусные гепатиты от А до TTV. — Москва, 2003. — 431 с.
   Uchaykin V.F., Nisevich N.I., Cherednichenko T.V. *Virusnyie gepatityi ot A do TTV* [Viral hepatitis A to TTV]. — Moskva, 2003. — 431 s. (In Russ).
3. Sherlock S., Dooley J. Diseases of the liver and biliary system. — 10th ed. London: Blackwell Science Ltd., 1997. — 400 p.
4. Майер К-П. Гепатит и последствия гепатита. Практическое руководство /Пер. с нем.; под ред. А.А. Шептулина. — М.: Гэотар Медицина, 1999. — 432 с.
   Mayer K-P. *Gepatit i posledstviya gepatita. Prakticheskoe rukovodstvo* [Hepatitis and effects of hepatitis. A Practical Guide]. — pod red A.A .Sheptulina. — M.: Geotar Meditsina, 1999. — 432 s. (In Russ).
5. Учайкин В.Ф., Чередниченко Т.В., Ковалев О.Б. Клиническое течение, отдаленные последствия и исходы гепатита А у детей // Педиатрическая фармакология. — 2009. — Т. 6, № 3. — С. 7—12.
   Uchaykin V.F., Cherednichenko, Kovalev O.B. Klinicheskoe techenie, otdalennyie posledstviya i ishodyi gepatita A u detey [The clinical course, long-term consequences and outcomes of hepatitis A in children] // *Pediatricheskaya Farmakologiya* [*Pediatric Pharmacology]* . 2009. T.6, № 3. S.7—12. (In Russ).
6. Нисевич Н.И., Марчук Г.И., Зубикова И.И. и др. Математическое моделирование вирусного гепатита. — М.: Наука, 1981. — 352 с.
   Nisevich N.I., Marchuk G.I., Zubikova I.I. dr. *Matematicheskoe modelirovanie virusnogo gepatita* [Mathematical modeling of viral hepatitis]. — M. Nauka. — 1981. — 352 s. (In Russ).
7. Учайкин В.Ф., Шамшева О.В. Руководство по клинической вакцинологии. — М.: Гэотар Медицина, 2006. — 455 с.
   Uchaykin V.F., Shamsheva O.V. *Rukovodstvo po klinicheskoy vaktsinologii* [Manual of Clinical Vaccinology]. — M.: Geotar Meditsina. — 2006. — 455 s. (In Russ).
8. Таточенко В.К., Озерецковский Н.А., Федоров А.М. Иммунопрофилактика — 2009 (Справочник). — М., 2009. — 176 с.
   V.K.Tatochenko, N.A.Ozeretskovskiy, A.M.Fedorov. *Immunoprofilaktika — 2009 (Spravochnik).*[Immunization 2009 (Reference)]. — M., 2009. — 176 s. (In Russ).
9. Immunogenicity, safety, and interchangeability of two inactivated hepatitis A vaccines in Chilean children / K. Abarca, I. Iba´nez, C. Perret, P. Vial, J.—A. Zinsou // International Journal of Infectious Diseases. — 2008. — 12. — P. 270—277.
10. An Open, Prospective, Randomized Study Comparing the Immunogenicity and Safety of Two Inactivated Hepatitis A Pediatric Vaccines in Toddlers, Children and Adolescents in China / Rong Cheng Li et all. // Pediatr Infect Dis J. — 2013; 32 : e77—e81.
11. Immunogenicity and Safety of an Inactivated Hepatitis A Vaccine Given with Measles-Mumps-Rubella Vaccine to 12—13 Month Old Turkish Children / Yurdako(ö)k et all. // J Vaccines Vaccin. — 2012. — V. 3 : Is. 5.

12. Persistence of immunity from 1 year of age after one or two doses of hepatitis A vaccine given to children in Argentina / C. Espul et all. // Hepatic Medicine: Evidence and Research, 27 августа 2012.
13. Decline in HAV- associated fulminant hepatic failure and liver transplant in children in Argentina after the introduction of a universal hepatitis A vaccination program / G. Cervio et all. // Hepatic Medicine: Evidence and Research. 16 сентября 2011.
14. Кюрегян К.К., Михайлов М.И. Массовая вакцинация против гепатита А с использованием одной дозы вакцины — опыт Аргентины // В мире вирусных гепатитов. — 2 (2013). — С. 13—18. Massovaya vaktsinatsiya protiv gepatita A s ispolzovaniem odnoy dozyi vaktsinyi — opyit Argentinyi [Mass vaccination against hepatitis A with a single dose of vaccine — the experience of Argentina] / K.K. Kyuregyan, M.I. Mihaylov // *V Mire Virusnyih Gepatitov [In the World of viral hepatitis].* — №2 (2013). — S. 13—18. (In Russ).
15. Кюрегян К.К., Михайлов М.И. Взаимозаменяемость инктивированных вакцин против гепатита А // В мире вирусных гепатитов. — 3 (2013). — С. 8—11. Vzaimozamenyaemost inktivirovannyih vaktsin protiv gepatita A [Interchangeability inktivirovannyh hepatitis A vaccines] / K.K. Kyuregyan, M.I. Mihaylov // *V Mire Virusnyih Gepatitov [In the World of viral hepatitis].* — №3, 2013. — S. 8—11. (In Russ).
16. Interchangeability of a hepatitis A vaccine second dose: Avaxim 80 following a first dose of Vaqta 25 or Havrix 720 in children in Turkey / A. Soysal, I. Gokçe, T. Pehlivan, M. Bakir // Eur J Pediatr. — 2007. — 166 : 533—539.

Рекуррентные инфекции органов дыхания у детей и программы иммунореабилитации

Т. А. Чеботарева[1], Л. Н. Мазанкова[1], А. П. Хоперскова[1], В. В. Малиновская[2], В. Д. Кольцов[2], Г. С. Брагина[2]

ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования МЗ РФ, кафедра детских инфекционных болезней[1],
ФГБУ НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи МЗ РФ[2], Москва

В статье предложена современная программа реабилитации детей с рекуррентными инфекциями респираторного тракта. В результате показано, что интерферono- и иммунотерапия является важным компонентом комплексного подхода к реабилитации детей с рекуррентными инфекциями органов дыхания, положительно влияющим на характер иммунологических отклонений. Использование указанной схемы позволяет сократить частоту эпизодов ОРИ и увеличить продолжительность клинически благополучного периода после ее проведения.

Ключевые слова: дети, рекуррентные инфекции, ОРИ, иммунитет, ЧБД, интерфероны, ВИФЕРОН®

Recurrent Respiratory Infections in Children and the Program Immunorehabilitation

T. A. Chebotareva[1], L. N. Mazankova[1], A. P. Hoperskova[1], V. V. Malinovskaya[2], V. D. Koltsov[2], G. S. Bragina[2]

Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health, Department of Pediatric Infectious Diseases[1],
Institute of Epidemiology and Microbiology after N.F. Gamalei Ministry of Health[2], Moscow

The paper proposed a modern rehabilitation program for children with recurrent infections of the respiratory tract. As a result, it is shown interferon and immunotherapy is an important component of an integrated approach to the rehabilitation of children with recurrent respiratory infections, positively influencing to the nature of the immunological abnormalities. Using this scheme can reduce the frequency of episodes of ARI and increase the duration of clinically successful period after the experimentation.

Keywords: children, recurrent infections, acute respiratory infections, immunity, FIC, interferons, viferon

Контактная информация: Чеботарева Татьяна Александровна — д.м.н., проф. каф. детских инфекционных болезней, ведущий научный сотрудник отдела координации исследований Управления организации и координации научной деятельности ГБОУ ДПО РМАПО МЗ РФ; 125993, Москва, ул. Баррикадная 2/1, т. (495) 949-17-22 (Chebotareva Tatiana — doctor of Medical Science, Department of Infectious Diseases, Professor. Leading researcher of the Office of the organization and coordination of research activities Russian Medical Academy of Postgraduate Education, 123995, Moscow, Barricadnaya street, 2/1, t_sheina@mail.ru)

УДК 616.2:615.03

Высокий уровень заболеваемости и летальности от инфекционных заболеваний у детей представляет актуальную проблему, несмотря на достижения фундаментальной медицины и успешное внедрение в медицинскую практику инновационных технологий для улучшения качества их диагностики и лечения [1]. При этом в общей структуре инфекционной заболеваемости у детей по-прежнему доминируют острые респираторные вирусные инфекции (ОРИ), показатели заболеваемости которыми ежегодно остаются высокими и не имеют тенденции к снижению [2].

В силу имеющихся анатомо-физиологических особенностей, организм ребенка не обладает достаточным уровнем резистентности к возбудителям инфекционных заболеваний [3]. Характерными возрастными отличиями иммунитета ребенка являются: относительная незрелость макрофагально-фагоцитарного звена и склонность к незавершенному фагоцитозу, сниженная продукция интерлейкинов и интерферонов, низкая цитотоксическая активность лимфоцитов и естественных киллеров. Помимо этого, у детей раннего возраста ослаблены процессы активации системы комплемента, синтез антител имеет отсроченный характер, имеет место сниженная концентрация IgA. Все перечисленные факторы обуславливают склонность детей к частым респираторным заболеваниям, их более тяжелому течению и развитию осложнений.

В реализации респираторной инфекции у детей приобретают существенное значение сочетание, с одной стороны, возрастных особенностей иммунитета (незрелость, «поздний старт», отсутствие предшествующего иммунологического опыта), кратковременность противовирусного иммунитета, а с другой — высокой контагиознос-