

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015
УДК 615.371

Эпидемиология гепатита А и тактика вакцинопрофилактики

И.Н. Индикова, В.А. Шевцов, А.Р. Волгин, Ю.В. Олефир, В.А. Меркулов, В.П. Бондарев

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Epidemiology of hepatitis A and vaccination policy

I.N. Indikova, V.A. Shevtsov, A.R. Volgin, Yu.V. Olefir, V.A. Merkulov, V.P. Bondarev

Federal State Budgetary Institution
«Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»
of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Гепатит А (ГА) является острым инфекционным заболеванием печени, вызванным вирусом гепатита А (ВГА). Заболеваемость ГА тесно связана с социально-экономическим развитием, серо-эпидемиологические исследования показывают, что распространенность анти-ВГА антител среди населения колеблется от 15 до почти 100% в разных странах мира. Единственно надежным средством предотвращения вирусного гепатита А (ВГА) в настоящее время является специфическая профилактика с использованием вакцин. Созданные в последние годы инактивированные вакцины против ВГА с успехом применяются во многих странах мира. Зарегистрированные в России вакцины безопасны, слабореактогенны и обладают высокой иммуногенностью. Опыт практического применения вакцин в очагах ВГА показал, что они обладают эпидемиологической эффективностью и обеспечивают необходимую защиту населения в экстремальных условиях. Наглядно это подтверждается при однократном введении вакцин лицам в эпидемических очагах ВГА. Необходим постоянный регулярный мониторинг продолжительности защиты, индуцированной одной и двумя дозами вакцины. Рассмотрена позиция ВОЗ в отношении применения вакцин для профилактики ГА. Представлены перспективы дальнейшего использования вакцин для контроля над распространением ГА.

Ключевые слова: вирусный гепатит А; вакцинопрофилактика; инактивированные вакцины; иммуногенность.

Библиографическое описание: Индикова ИН, Шевцов ВА, Волгин АР, Олефир ЮВ, Меркулов ВА, Бондарев ВП. Эпидемиология гепатита А и тактика вакцинопрофилактики. Биопрепараты 2015; (4): 11–16.

Hepatitis A (HA) is an acute infectious disease of the liver caused by the hepatitis A virus (HAV). HA disease incidence rate is closely linked to the social and economical development. The results of seroepidemiologic studies show that the prevalence of anti-HAV antibodies in population ranges from 15 to almost 100% in various countries of the world. The only reliable way to prevent hepatitis A virus (HAV) for today is the specific prophylactic vaccination. Recently developed inactivated vaccines against HAV have been successfully used in many countries. Vaccines authorized in Russia are safe, possess low reactogenicity and high immunogenicity. Practical experience in using vaccines during the outbreaks of HAV has shown that they possess epidemiological efficacy and provide necessary protection of the population in extreme conditions. This is clearly confirmed by single administration of vaccines to patients in epidemic focus of HAV. Constant regular monitoring of the duration of protection induced by one and two doses of the vaccine is required. The article considers WHO's position on the use of vaccines for the prevention of HA. It describes the prospects of the further use of vaccines to control the spread of HA.

Key words: Hepatitis A virus; vaccination; inactivated vaccines; immunogenicity.

Bibliographic description: Indikova IN, Shevtsov VA, Volgin AR, Olefir YuV, Merkulov VA, Bondarev VP. Epidemiology of hepatitis A and vaccination policy. Biopreparation (Biopharmaceuticals) 2015; (4): 11–16.

Серьезной проблемой для здравоохранения многих стран мира является заболеваемость детского и взрослого населения гепатитом А (ГА). Борьба с этой массовой инфекцией остается одной из важнейших эпидемиологических задач.

Гепатит А представляет собой антропонозную вирусную инфекцию в основном с алиментарным путем передачи. Вирус гепатита А (ВГА) передается от больного или вирусоносителя водным, пищевым или бытовым способом. Вспышки ГА часто носят пищевой или водный характер. Путь передачи инфекции через кровь или половым путем встречается крайне

редко и не имеет серьезного значения для практической эпидемиологии.

Эпидемиологические исследования показали, что у населения в разных частях мира наличие антител к ВГА колеблется от 15% до почти 100%. Антитела против ВГА, появляющиеся в ответ на инфекцию и выявленные серологически, могут быть использованы в качестве маркера передачи вируса среди населения. Самая низкая распространенность, выявленная серологически, была обнаружена в странах, расположенных в северных регионах (около 15%). В других странах Евро-

пы, Австралии, Японии и США у 40–70% взрослого населения наблюдается наличие антител к ВГА. В развивающихся странах практически все взрослое население имеет серологические доказательства перенесенной инфекции [1].

Заболевания ГА регистрируются практически повсеместно, на основе происходящей переоценки глобального бремени гепатита А предварительные расчеты ВОЗ предполагают рост числа случаев острого гепатита А с 117 млн. в 1990 г. до 126 млн. случаев в 2005 г. (и число смертельных исходов – с 30283 в 1990 г. до 55245 в 2005 г.), увеличение числа случаев отмечается в возрастных группах 2–14 лет и старше 30 лет [1, 2].

Уровень эндемичности населения возможно классифицировать с помощью серологических методов как с учетом уровня жизни населения, так и по возрастным группам: 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) [3].

В странах с плохими санитарными и социально-экономическими условиями жизни наблюдается высокий уровень эндемичности. В большинстве случаев заражение происходит в детском возрасте (дошкольники или младший школьный возраст), симптомы заболевания незначительны или отсутствуют, переболевшие приобретают иммунитет к вирусу, сохраняющийся на протяжении оставшейся жизни. В странах с переходной экономикой отмечается средний уровень эндемичности, улучшенные жизненные условия и санитарно-гигиеническая обстановка ведут к тому, что население может избежать заболевания в раннем возрасте, восприимчивыми к инфекции становятся подростки и взрослые люди. В странах с высоким социально-экономическим статусом и низкой эндемичностью риск заболеть ГА незначителен, при этом восприимчивым к вирусу оказывается взрослое население, у которого заболевание протекает тяжело, нередко с рецидивами в течение нескольких месяцев, с увеличением смертности от острой печеночной недостаточности [4, 5].

В регионах, где значительная часть подростков и взрослых восприимчива к инфекции, ВГА может циркулировать, часто проявляясь в виде вспышек. У подростков и взрослых ГА протекает с более высоким уровнем манифестных острых форм заболевания. Таким образом, с переходом от высокой к средней эндемичности заболеваемость клинически значимым ГА возрастает. Так, во время вспышки в Шанхае, более 300 тысяч человек заболели манифестной формой ГА в течение короткого промежутка времени. Из них более 8000 больных нуждались в госпитализации, более 90% госпитализированных были в возрасте от 20 до 40 лет [6]. ГА являлся основной причиной скоротечной печеночной недостаточности (СПН) в таких странах, как Аргентина, Бразилия, Корея [7–9]. В Индии ГА явился причиной более чем 50% случаев СПН у детей [10].

Впервые ВГА был идентифицирован С. Фэйнстоном в фекалиях больного с помощью электронного микроскопа в 1973 г. [11]. По современной классификации ВГА относится к роду *Hepatovirus* семейства *Picornaviridae*. ВГА является одним из наиболее устойчивых вирусов человека к факторам внешней среды, может сохраняться в сточной и морской воде, в фекалиях, в почве, в поверхностных водах и запасах воды в течение длительного времени. При этом ВГА инактивируется высокой температурой (почти мгновенно при 85°C), формалином или хлором [12–14].

Заражение ВГА обычно происходит при употреблении контаминированных вирусом пищи и воды, а также через грязные

руки. Типичное клиническое течение ГА имеет четыре стадии развития: инкубационный период, продромальная фаза, желтушная фаза, выздоровление. Инкубационный период длится от 1 до 7 недель, его окончание отмечается внезапным потемнением мочи больного и появлением биохимических признаков повреждения печени. У больного в продромальной фазе (1–14 сут) появляется головная боль, утомляемость, слабость, боль в мышцах и суставах, тошнота, рвота, зуд кожи, повышение температуры. Признаки желтухи усиливаются в первые 2–3 суток, сохраняются на протяжении 1–2 недель, затем состояние больного улучшается, окончательная нормализация наступает еще через 1–2 недели. Человек наиболее заразен в течение 2–3 недель до начала появления симптомов и в течение одной недели с момента их появления.

У детей раннего возраста заболевание ГА может протекать бессимптомно, в более старшем возрасте и у взрослых людей инфекция обычно приводит к появлению более тяжелых симптомов, желтуха развивается более чем в 70% случаев. В большинстве случаев заболевание, независимо от тяжести течения, заканчивается полным выздоровлением и восстановлением функций печени. Возможен переход острого ГА в затяжную форму заболевания с рецидивами желтухи или длительного сохранения патологически высоких уровней трансаминаз в сочетании с патоморфологическими изменениями печеночной ткани. Отличительной особенностью таких форм ГА является полная нормализация печеночных функций в течение года [15].

В отличие от гепатитов В и С, гепатит А не вызывает развития хронической формы заболевания. Основной причиной смерти при ГА является молниеносный (фульминантный) гепатит, которых характеризуется острым некрозом печени. Показатель летальности при ГА 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 старше [16].

Существует ошибочное мнение, что ГА не опасное заболевание, так как оно не ведет к хронизации процесса, при этом оно занимает второе место после гриппа и ОРВИ по уровню (частоте) поражения населения. Специфических методов лечения ГА не существует, поэтому самым предпочтительным является профилактика, которая включает в себя улучшение санитарии, безопасность пищевых продуктов и воды, иммунизацию населения.

Эффективность вакцинации населения против гепатита А зафиксирована во многих странах мира. Для профилактики ГА используется два типа вакцин: инактивированные формальдигидом вакцины, применяемые в большинстве стран; живые аттенуированные вакцины, производимые в Китае и используемые в нескольких странах [17].

В настоящее время на территории России зарегистрировано 4 инактивированных вакцины для профилактики ВГА – одна отечественная (Альгавак М, производства ЗАО «Вектор-БиАльгам», Россия) и три импортных (Хаврикс, производства «ГлаксоСмитКляйн Байолоджикалз», Бельгия; Аваксим, производства «Санофи Пастер», Франция; Вакта, производства «Мерк Шарп и Доум»).

Все зарегистрированные инактивированные вакцины против ГА содержат антигены, производные от аттенуированных штаммов ВГА, выращиваемых в культуре клеток. Нуклеотидные последовательности и аминокислоты этих штаммов приблизительно на 95% идентичны.

При производстве инактивированных вакцин используются аттенуированные штаммы ВГА, которые выращивают в

культуре клеток фибробластов человека **MRC-5 (вакцины Хав-рикс, Аваксим, Вакта)**, в культуре перевиваемых клеток почек зеленой мартышки 4647 (вакцина Альгавак-М). Полученные вирусные сборы очищают от клеточных лизатов в несколько этапов, используя ультрафильтрацию и гель-хроматографию, инактивируют формальдегидом и адсорбируют на адьюванте – алюминия гидроксиде.

Профилактика ГА проводится инактивированными вакцинами, полный курс вакцинации включает 2 дозы вакцины, вводимой взрослым и детям старшего возраста в дельтовидную мышцу плеча, детям 12–24 месяцев – в верхнюю наружную область бедра.

Интервал между первой и второй (бустерной) дозой обычно составляет 6–18 месяцев, однако этот интервал может колебаться от 6 месяцев до 4–5 лет [18]. Вакцины против ГА 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 внутримышечного применения), гепатита В, холеры, японского энцефалита, бешенства и желтой лихорадки без выраженного биологического влияния на иммуногенность, реактогенность или безопасность других вакцин [18–20].

В настоящее время, на основании накопленного опыта, в процессе использования во многих странах мира нескольких сотен миллионов доз инактивированных вакцин против ГА были получены убедительные данные об их безопасности, независимо от календаря прививок и производителя [21–23].

Среди побочных реакций, связанных с использованием вакцин, преобладают реакции местного характера – болевые ощущения, покраснение в месте введения. Отмечаются легкое недомогание, головная боль, диспептические явления, миалгии и артралгии. Все побочные реакции проходят в течение 2–3 суток. Низкая реактогенность вакцин Хаврикс и Альгавак-М отмечена при их применении в Свердловской области [24], вакцин Хаврикс и Аваксим – в Московской области [25].

Инактивированные вакцины против ВГА хорошо переносятся большими с легкими и умеренными хроническими заболеваниями печени, реципиентами при пересадке печени и почек, лицами, получающими диализ.

В соответствии с национальным календарем профилактических прививок вакцины могут применяться по эпидемическим показаниям.

Основной показатель эффективности вакцин против ВГА – иммуногенность и длительность циркуляции поствакцинальных антител. По данным различных авторов уровень антител, надежно защищающий от последующего заражения, варьирует от 10 до 33 мМЕ/мл [26, 27], что отражено в инструкциях по медицинскому применению вакцин.

Накопленный мировой опыт применения вакцин против ВГА демонстрирует защиту привитых от возможности заражения в течение длительного времени. Результаты математических расчетов показывают, что срок защиты может сохраняться на протяжении 25 лет [28].

У большинства людей, иммунизированных инактивированными вакцинами против ВГА, к 15 суткам после однократного введения отмечается сероконверсия более чем у 80% вакцинированных, а к 30 суткам сероконверсия регистрируется у 98–100% вакцинированных [29, 30].

Анализ результатов вакцинопрофилактики ГА, проведенный в разных регионах мира, свидетельствует о ее высокой

эффективности. В таких странах как Израиль, США и Италия уровень заболеваемости снизился в 8–21 раз [31, 32]. Высокая профилактическая эффективность двукратной вакцинации была отмечена в детских закрытых коллективах Санкт-Петербурга в 2001–2003 гг., где в 2001 г. показатель заболеваемости ВГА составлял 2189 случаев на 100 тыс. человек, в 2002–2004 гг. не было зарегистрировано ни одного случая инфекции [33]. Аналогичные результаты были получены при проведении плановой вакцинации против ВГА в детских учебных заведениях Воронежа и Ростовской области, где было привито 90,6% детей [34].

В настоящее время накоплен большой мировой и отечественный опыт применения вакцин против ВГА в качестве средства экстренной профилактики для купирования вспышек этого заболевания. Своевременное их использование в эпидемических очагах позволяет в течение короткого времени (10–20 дней), прервать распространение инфекции. Широко известны итоги купирования эпидемических вспышек с использованием инактивированных вакцин среди жителей сельских общин на Аляске, индейской резервации в США, Нью-Йорке, деревнях Словакии, сельской школе в Англии, Казахстане и в ряде других стран [35–38]. В Российской Федерации во время водной вспышки инфекции в г. Нижний Новгород осенью 2005 г. было привито более 97000 человек, что позволило предотвратить распространение ВГА в школах и дошкольных учреждениях [39]. В Свердловской области, где с сентября 2003 г. был зарегистрирован резкий рост заболеваемости, среди 6289 привитых в очагах инфекции заболело только три человека. Случаи заболевания были зарегистрированы только среди лиц, привитых в инкубационный период. Все они заболели на 3–12 сутки после вакцинации. Среди 153417 непривитых было зарегистрировано 302 случая заболевания [24].

Инактивированные вакцины вызывают долгосрочную защиту при введении двух доз с интервалом в 6–18 месяцев, при этом иммунитет приобретает через 2–4 недели после первой дозы, при этом у 100% детей и взрослых титр анти-ВГА IgG превышает 20 мМЕ/мл [40]. Исследования, направленные на изучение продолжительности иммунитета после одной дозы вакцины, показали, что однократная вакцинация индуцирует иммунологическую память, и титр АТ анти-ВГА у привитых выявляется в течение 4–11 лет наблюдения [41–44], что позволяет с помощью одной вакцинации успешно контролировать вспышки ГА [36, 38, 45].

Для профилактики ГА также применяют иммуноглобулин (IgG) против гепатита А. Однако пассивная иммунизация иммуноглобулином дает только кратковременную защиту на 3–5 месяцев при введении IgG и является эффективной в 80–90% случаев при введении препарата до или не позднее 14 суток с момента воздействия вируса. Одновременное введение иммуноглобулина и вакцин против ГА не оказывает значительного влияния на формирование защитных антител. В настоящее время повсеместно снижается использование иммуноглобулина из-за недостаточной концентрации анти-ВГА IgG в неспецифических препаратах иммуноглобулина и высокой стоимости специфических (ВГА) препаратов IgG, а также ограниченной продолжительности защиты, в то время как вакцины против ГА индуцируют быструю защиту после одной дозы вакцин [36, 46].

Значение вакцинации в профилактике и борьбе с ГА, представляющим международное значение для общественного здравоохранения, неоднократно обсуждалось в материалах Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [3].

В настоящее время позиция ВОЗ относительно вакцин против ГА содержит следующие рекомендации:

- включать вакцинацию против гепатита А в национальные календари прививок для детей в возрасте одного года и старше, в том случае когда для этого есть показания, основанные на заболеваемости острым гепатитом А, при изменении эндемичности с высокой на среднюю и при наличии экономической эффективности;
- собирать и анализировать информацию, необходимую для оценки национального бремени гепатита А: проводить выборочные исследования по оценке по возрастной распространенности АТ ВГА класса IgG; изучать данные эпиднадзора за острым заболеванием и данные о случаях скоротечной печеночной недостаточности и (или) случаях трансплантации печени;
- проводить экономическую оценку, включающую анализ экономической эффективности соответствующих стратегий иммунизации;
- в высоко эндемичных странах не рекомендуется проводить широкомасштабные программы вакцинации, так как почти все детское население инфицировано ВГА без появления симптомов;
- в странах с улучшенными социально-экономическими условиями рекомендуется широкомасштабная вакцинация против ГА, так как относительно большое количество взрослого населения восприимчиво в отношении ВГА и вакцинация будет экономически эффективной;
- целевая вакцинация групп высокого риска должна рассматриваться на 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 на территории с высокой или средней эндемией; нуждающихся на протяжении жизни в лечении продуктами крови; мужчин, занимающихся сексом с мужчинами; работников, имеющих контакты с нечеловекообразными приматами; использующих инъекционные наркотики; страдающие от хронического заболевания печени и др.;
- предпочтительное использование вакцины против ГА в сравнении с пассивной профилактикой иммуноглобулином должно рассматриваться для доконтактной профилактики (например, для лиц, путешествующих в высоко эндемичных территориях в отношении гепатита А) и постконтактной профилактики (например, для лиц, имевших тесный контакт с острым случаем гепатита А);
- вакцинация против гепатита А в период вспышек зависит от эпидемиологической ситуации по гепатиту в регионе и возможности быстрого проведения обширной программы вакцинации; использование однодозового режима вакцинации с целью контроля вспышек на уровне региона было наиболее успешным в небольших закрытых коллективах, когда вакцинация начиналась на раннем этапе развития вспышки, и когда высокий охват прививками достигался среди многих возрастных когорт населения;
- национальные программы иммунизации могут предусматривать включение одной дозы инактивированных вакцин против гепатита А в календари прививок; данный вариант сопоставим 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 ГА и лиц с ослабленным имму-

нитетом, календарь, предусматривающий две дозы вакцины, предпочтителен;

- инактивированные вакцины против гепатита А, выпускаемые разными производителями, являются взаимозаменяемыми;
- кроме выраженной аллергической реакции на ранее введенную дозу, нет противопоказаний для использования инактивированных вакцин против ГА; эти вакцины могут вводиться одновременно с любыми вакцинами, используемыми в рамках программ иммунизации детей или используемыми для профилактики путешествующих лиц;
- усилия по вакцинации должны сопровождаться работой по санитарному просвещению и улучшением санитарных условий.

Литература:

1. Jacobsen KH, Wiersma ST. Hepatitis A virus seroprevalence by age and world region, 1990 and 2005. *Vaccine* 2010; 28: 6653–7.
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. Available from: http://www.who.int/immunization/sage/previous_november2011/en/.
3. The position papers regarding the hepatitis A vaccine. WHO. *Weekly Epidemiological Bulletin* 2012; 87: 261–76.
4. Jacobsen KH, Koopman JS. Declining hepatitis A seroprevalence: a global review and analysis. *Epidemiol Infect.* 2004; 132(6): 1005–22.
5. Подымова СД, Азов АГ. Вирусные гепатиты у пожилых пациентов. Особенности эпидемиологии, клинической картины, профилактики и лечения. *Вирусные гепатиты: достижения и перспективы* 2001; (1): 3–4.
6. Cooksley WG. What did we learn from the Shanghai hepatitis A epidemic? *J Viral Hepatitis* 2000; 7 Suppl 1: 1–3.
7. Kim YJ, Lee HS. Increasing incidence of hepatitis A in Korean adults. *Intervirology* 2010; 53: 10–4.
8. Munne MS, Vladimirovsky S, Moreira R, Ciocca M, Cuarterolo M, Otegui L, et al. Molecular characterization of hepatitis A virus in children with fulminant hepatic failure in Argentina. *Liver International* 2008; 28: 47–53.
9. Santos DC, Martinho JM, Pacheco-Moreira LF, Araújo CC, Oliveira BC, Lago BV, et al. Fulminant hepatitis failure in adults and children from a public hospital in Rio de Janeiro, Brazil. *Brazil J Infect Dis.* 2009; 13: 323–9.
10. Bendre SV, Bavdekar AR, Bhavde SA, Pandit AN, Chitambar SD, Arankalle VA. Fulminant hepatic failure: etiology, viral markers and outcome. *Indian Pediatr.* 1999; 36: 1107–12.
11. Feinstone SM, Kapikian AZ, Purceli RH. Hepatitis A: detection by immune electron microscopy of a viruslike antigen associated with acute illness. *Science* 1973; 182(116): 1026–8.
12. Siegl G, Weitz M, Kronauer G. Stability of hepatitis A virus. *Intervirology* 1984; 22(4): 218–26.
13. Reid TM, Robinson HG. Frozen raspberries and hepatitis A. *Epidemiol Infect.* 1987; 98(1): 109–12.
14. McCaustland KA, Bond WW, Bradley DW, Ebert JW, Maynard JE. Survival of hepatitis A virus in feces after drying and storage for 1 month. *J Clin Microbiol.* 1982; 16(5): 957–8.
15. Glikson M, Galun E, Oren R, Tur-Kaspa R, Shouval D. Relapsing hepatitis A. Review of 14 cases and literature survey. *Medicine (Baltimore)*, 1992; 71: 14–23.
16. Hollinger FB, Ticehurst JR. Hepatitis A virus. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM, et al. (eds). *Fields Virology*. 3rd ed. Vol. 1. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996. P. 735–82.
17. WHO: The immunological basis for immunization series: module 18 – hepatitis A. Geneva, World Health Organization; 2010. Available from: http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501422_eng.pdf.
18. Victor JC, Monto AS, Surdina TY, Suleimenova SZ, Vaughan G, Nainan OV. Hepatitis A vaccine versus immune globulin for post exposure prophylaxis. *N Engl J Med.* 2007; 357: 1685–94.
19. Usonis V, Meriste S, Bakasenas V, Lutsar I, Collard F, Stoffel M, Tornieporth N. 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(20): 2602–06.
20. Dagan R, Amir J, Livni G, Greenberg D, Abu-Abad J, Guy L, 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. *Pediatr Infect Dis J.* 2007; 26(9): 787–93.
21. Innis BL, Snitbhan R, Kunasol P, Laorakpongse T, Poopatanakool W, Kozik CA, et al. Protection against hepatitis A by an inactivated vaccine. *JAMA* 1994; 271(17): 1328–34.
22. Fiore AE, Wasley A, Bell BP. Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: recommendations of the Advisory Committee on

- Immunization Practices (ACIP). Morbidity and Mortality Weekly Report. *Recomm Rep*. 2006; 55(RR-7): 1–23.
23. Black S, Shinefield H, Hansen J, Lewis E, Su L, Coplan P. A post-licensure evaluation of the safety of inactivated hepatitis A vaccine (VAQTA, Merck) in children and adults. *Vaccine* 2004; 22: 766–72.
 24. Романенко ВВ, Юровских АИ, Михайлов МИ, Шахгильдян ИВ, Башкова НМ. Вакцинопрофилактика гепатита А по эпидемическим показателям в Свердловской области. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика* 2004; 3(16): 39–41.
 25. Каира АН, Ющенко ГВ. Опыт вакцинопрофилактики гепатита А в Московской области. *Эпидемиология и инфекционные болезни* 2002; (4): 61–2.
 26. Зверев ВВ, Семенов БФ, Хаитов РМ, ред. Вакцины и вакцинация: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014.
 27. Lemon SM. Immunologic approaches to assessing the response to inactivated hepatitis A vaccine. *J Hepatology* 1993; 18(Suppl. 2): 15–9.
 28. André F, Van Damme P, Safary A, Banatvala J. Inactivated Hepatitis A vaccine: immunogenicity, safety and review of official recommendations for use. *Expert Rev Vaccines* 2002; 1(1): 9–23.
 29. Сабанин ЮВ, Рихтер ВВ, Артюков РМ, Кузин СН. Оценка эффективности иммунопрофилактики вирусного гепатита А среди военнослужащих внутренних войск Министерства внутренних дел Российской Федерации. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика* 2006; 4(29): 30–2.
 30. Шумилов ВИ, Шевцов ВА, Шерварли ВИ. Опыт многолетнего сравнительного изучения антигенной активности инактивированных вакцин против гепатита А, зарегистрированных в России. В кн.: Труды научной конференции с международным участием «Современные средства иммунодиагностики, иммуно- и экстренной профилактики актуальных инфекций»; 2004. С. 122–3.
 31. Dagan R, Leventhal A, Anis E, Slater P, Ashur Y, Shouval D. Incidence of hepatitis A in Israel following universal immunization of toddlers. *JAMA* 2004; 294(2): 202–10.
 32. Vasley A, Samandari T, Bell BP. Incidence of hepatitis A in the United States in the era of vaccination. *JAMA* 2004; 294(2): 194–201.
 33. Мукомолов СЛ, Парков ОВ, Крыга ЛН, Окунева МА. Иммунологическая и эпидемиологическая эффективность вакцинопрофилактики вирусного гепатита А в закрытых детских коллективах Санкт-Петербурга вакциной «Хаврикс-720». В кн.: Материалы VI Всероссийской научно-практической конференции «Вирусные гепатиты». М.; 2005. С. 414–6.
 34. Симованьян ЭМ, Ненадская СЛ. Опыт вакцинации против гепатита А в закрытых детских учреждениях Ростовской области. *Мир вирусных гепатитов* 2002; (4): 9–12.
 35. Hanna JN, Hills SL, Humphreys JL. Impact of hepatitis A vaccination of Indigenous children on notifications of hepatitis A in north Queensland. *Med J Aust*. 2004; 181(9): 482–5.
 36. Werzberger A, Mensch B, Kuter B, Brown L, Lewis J, Sitrin R. A controlled trial of a formalin-inactivated hepatitis A vaccine in healthy children. *N Engl J Med*. 1992; 327: 453–7.
 37. Van Damme P, Van Herck K. Effect of hepatitis A vaccination programs. *JAMA* 2004; 294(2): 246–8.
 38. Victor JC, Monto AS, Surdina TY, Suleimenova SZ, Vaughan G, Nainan OV, et al. Hepatitis A vaccine versus immune globulin for post exposure prophylaxis. *N Engl J Med*. 2007; 357(17): 1685–94.
 39. Онищенко ГГ, Шахгильдян ИВ, Петров ЕЮ, Княгина ОН, Осипова ТВ, Мельникова АА и др. Водная вспышка гепатита А в Нижнем Новгороде. *Эпидемиология и инфекционные болезни* 2007; (3): 4–9.
 40. Schmidtke P, Habermehl P, Knuf M, Meyer CU, Sänger R, Zepp F. Cell mediated and antibody immune response to inactivated hepatitis A vaccine. *Vaccine* 2005; 23(44): 5127–32.
 41. Iwarson S, Lindh M, Widerström L. Excellent booster response 4 to 8 years after a single primary dose of an inactivated hepatitis A vaccine. *J Travel Med*. 2004; 11(2): 120–1.
 42. Hatz C, van der Ploeg R, Beck BR, Frösner G, Hunt M, Herzog C. Successful memory response following a booster dose with a virosome-formulated hepatitis A vaccine delayed up to 11 years. *Clin Vaccine Immunol*. 2011; 18(5): 885–7.
 43. Mayorga Pérez O, Herzog C, Zellmeyer M, Loáisiga A, Frösner G, Egger M. Efficacy of virosome hepatitis A vaccine in young children in Nicaragua: randomized placebo-controlled trial. *J Infect Dis*. 2003; 188(5): 671–7.
 44. Vacchino MN. Incidence of Hepatitis A in Argentina after vaccination. *J Viral Hepatitis* 2008; 15(Suppl 2): 47–50.
 45. Zamir C, Rishpon S, Zamir D, Leventhal A, Rimon N, Ben-Porath E. Control of a community-wide outbreak of hepatitis A by mass vaccination with inactivated hepatitis A vaccine. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2001; 20(3): 185–7.
 46. Shouval D, Ashur Y, Adler R, Lewis JA, Miller W, Kuter B, 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. *J Hepatol*. 1993; 18(Suppl 2): S32–7.
 3. The position papers regarding the hepatitis A vaccine. WHO. *Weekly Epidemiological Bulletin* 2012; 87: 261–76.
 4. Jacobsen KH, Koopman JS. Declining hepatitis A seroprevalence: a global review and analysis. *Epidemiol Infect*. 2004; 132(6): 1005–22.
 5. Podymova SD, Azov AG. Viral hepatitis in elderly patients. *Features epidemiology, clinical, prevention and treatment. Virusnye gepatity: dostizheniya i perspektivy* 2001; (1): 3–4 (in Russian).
 6. Cooksley WG. What did we learn from the Shanghai hepatitis A epidemic? *J Viral Hepatitis* 2000; 7 Suppl 1: 1–3.
 7. Kim YJ, Lee HS. Increasing incidence of hepatitis A in Korean adults. *Intervirology* 2010; 53: 10–4.
 8. Munne MS, Vladimirov S, Moreiro R, Ciocca M, Cuarterolo M, Otegui L, et al. Molecular characterization of hepatitis A virus in children with fulminant hepatic failure in Argentina. *Liver International* 2008; 28: 47–53.
 9. Santos DC, Martinho JM, Pacheco-Moreira LF, Araújo CC, Oliveira BC, Lago BV, et al. Fulminant hepatitis failure in adults and children from a public hospital in Rio de Janeiro, Brazil. *Brazil J Infect Dis*. 2009; 13: 323–9.
 10. Bendre SV, Bavdekar AR, Bhav SA, Pandit AN, Chitambar SD, Arankalle VA. Fulminant hepatic failure: etiology, viral markers and outcome. *Indian Pediatr*. 1999; 36: 1107–12.
 11. Feinstone SM, Kapikian AZ, Purcell RH. Hepatitis A: detection by immune electron microscopy of a viruslike antigen associated with acute illness. *Science* 1973; 182(116): 1026–8.
 12. Siegl G, Weitz M, Kronauer G. Stability of hepatitis A virus. *Intervirology* 1984; 22(4): 218–26.
 13. Reid TM, Robinson HG. Frozen raspberries and hepatitis A. *Epidemiol Infect*. 1987; 98(1): 109–12.
 14. McCaustland KA, Bond WW, Bradley DW, Ebert JW, Maynard JE. Survival of hepatitis A virus in feces after drying and storage for 1 month. *J Clin Microbiol*. 1982; 16(5): 957–8.
 15. Glikson M, Galun E, Oren R, Tur-Kaspa R, Shouval D. Relapsing hepatitis A. Review of 14 cases and literature survey. *Medicine (Baltimore)*. 1992; 71: 14–23.
 16. Hollinger FB, Ticehurst JR. Hepatitis A virus. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM, et al. (eds). *Fields Virology*. 3rd ed. Vol. 1. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996. P. 735–82.
 17. WHO: The immunological basis for immunization series: module 18 – hepatitis A. Geneva, World Health Organization; 2010. Available from: http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501422_eng.pdf.
 18. Victor JC, Monto AS, Surdina TY, Suleimenova SZ, Vaughan G, Nainan OV. Hepatitis A vaccine versus immune globulin for post exposure prophylaxis. *N Engl J Med*. 2007; 357: 1685–94.
 19. Usonis V, Meriste S, Bakasenas V, Lutsar I, Collard F, Stoffel M, Tornieporth N. 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(20): 2602–06.
 20. Dagan R, Amir J, Livni G, Greenberg D, Abu-Abad J, Guy L, 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. *Pediatr Infect Dis J*. 2007; 26(9): 787–93.
 21. Innis BL, Snitbhan R, Kunasol P, Laorakpongse T, Poopatanakool W, Kozik CA, et al. Protection against hepatitis A by an inactivated vaccine. *JAMA* 1994; 271(17): 1328–34.
 22. Fiore AE, Wasley A, Bell BP. Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morbidity and Mortality Weekly Report. Recomm Rep*. 2006; 55(RR-7): 1–23.
 23. Black S, Shinefield H, Hansen J, Lewis E, Su L, Coplan P. A post-licensure evaluation of the safety of inactivated hepatitis A vaccine (VAQTA, Merck) in children and adults. *Vaccine* 2004; 22: 766–72.
 24. Романенко ВВ, Юровских АИ, Михайлов МИ, Шахгильдян ИВ, Башкова НМ, et al. Vaccine for hepatitis A epidemic indications in the Sverdlovsk region. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика* 2004; 3(16): 39–41 (in Russian).
 25. Kaira AN, Yushchenko GV. Experience of vaccine prevention of hepatitis A in the Moscow region. *Эпидемиология и инфекционные болезни* 2002; (4): 61–2 (in Russian).
 26. Zverev VV, Semenov BF, Haitov RM, eds. *Vaccines and vaccination: national guidance*. Moscow: GEOTAR-Media; 2014 (in Russian).
 27. Lemon SM. Immunologic approaches to assessing the response to inactivated hepatitis A vaccine. *Journal of Hepatology* 1993; 18(Suppl. 2): 15–9.
 28. André F, Van Damme P, Safary A, Banatvala J. Inactivated Hepatitis A vaccine: immunogenicity, safety and review of official recommendations for use. *Expert Rev Vaccines* 2002; 1(1): 9–23.
 29. Sabanin YuV, Richter VV, Artyukov PM, Kuzin SN. Evaluation of immunization of hepatitis A among servicemen of the Interior Troops of the Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика* 2006; 4(29): 30–2 (in Russian).
 30. Shumilov VI, Shevtsov VA, Shervarli VI. Experience a multi-year comparative study of the antigenic activity of inactivated hepatitis A vaccine registered in Russia. Proceedings of the scientific conference with international participation «Modern immunodiagnosics, immune and emergency prevention» (in Russian).
 29. Sabanin YuV, Richter VV, Artyukov RM, Kuzin SN. Evaluating the effectiveness of immunization of hepatitis A among servicemen of the Interior Troops of the Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика* 2006; 4(29): 30–2 (in Russian).

References

1. Jacobsen KH, Wiersma ST. Hepatitis A virus seroprevalence by age and world region, 1990 and 2005. *Vaccine* 2010; 28: 6653–7.
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. Available from: http://www.who.int/immunization/sage/previous_november2011/en/.

30. Shumilov VI, Shevtsov VA, Shervarli VI. Experience a multi-year comparative study of the antigenic activity of inactivated hepatitis A vaccine registered in Russia. In: Proceedings of the scientific conference with international participation «Modern immunodiagnosics, immunoprophylaxis and emergency prophylaxis of actual infections»; 2004. P. 122–3 (in Russian).
31. Dagan R, Leventhal A, Anis E, Slater P, Ashur Y, Shouval D. Incidence of hepatitis A in Israel following universal immunization of toddlers. *JAMA* 2004; 294(2): 202–10.
32. Vasley A, Samandari T, Bell BP. Incidence of hepatitis A in the United States in the era of vaccination. *JAMA* 2004; 294 (2): 194–201.
33. Mukomolov SL, Parkov OV, Kryga LN, Okuneva MA. Epidemiological and immunological effectiveness of vaccination of hepatitis A in closed groups of children of St. Petersburg vaccine «Havrix-720». In: Proceedings of the VI All-Russian scientific and practical conference «Viral hepatitis». Moscow; 2005. P. 414–6 (in Russian).
34. Simovanyan EM, Nenadskaya SL. Previous vaccination against hepatitis A in closed institutions for children in Rostov region. *Mir virusnyh gepatitov* 2002; (4): 9–12 (in Russian).
35. Hanna JN, Hills SL, Humphreys JL. Impact of hepatitis A vaccination of Indigenous children on notifications of hepatitis A in north Queensland. *Med J Aust.* 2004; 181(9): 482–5.
36. Werzberger A, Mensch B, Kuter B, Brown L, Lewis J, Sitrin R. A controlled trial of a formalin-inactivated hepatitis A vaccine in healthy children. *N Engl J Med.* 1992; 327: 453–7.
37. Van Damme P, Van Herck K. Effect of hepatitis A vaccination programs. *JAMA* 2004; 294(2): 246–8.
38. Victor JC, Monto AS, Surdina TY, Suleimenova SZ, Vaughan G, Nainan OV, et al Hepatitis A vaccine versus immune globulin for post exposure prophylaxis. *N Engl J Med.* 2007; 357 (17): 1685–94.
39. Onishchenko GG, Shahgildyan IV, Petrov EYu, Knyagina ON, Osipova TV, Melnikova AA, et al. Aquatic outbreak of hepatitis A in Nizhny Novgorod. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni* 2007; (3): 4–9 (in Russian).
40. Schmidtke P, Habermehl P, Knuf M, Meyer CU, Sanger R, Zepp F. Cell mediated and antibody immune response to inactivated hepatitis A vaccine. *Vaccine* 2005; 23 (44): 5127–32.
41. Iwarson S, Lindh M, Widerstrom L. Excellent booster response 4 to 8 years after a single primary dose of an inactivated hepatitis A vaccine. *J Travel Med.* 2004; 11 (2): 120–1.
42. Hatz C, van der Ploeg R, Beck BR, Frosner G, Hunt M, Herzog C. Successful memory response following a booster dose with a virosome-formulated hepatitis a vaccine delayed up to 11 years. *Clin Vaccine Immunol.* 2011; 18 (5): 885–7.
43. Mayorga Perez O, Herzog C, Zellmeyer M, Loaisiga A, Frosner G, Egger M. Efficacy of virosome hepatitis A vaccine in young children in Nicaragua: randomized placebo-controlled trial. *J Infect Dis.* 2003; 188(5): 671–7.
44. Vacchino MN. Incidence of Hepatitis A in Argentina after vaccination. *J Viral Hepatitis* 2008; 15(Suppl 2): 47–50.
45. Zamir C, Rishpon S, Zamir D, Leventhal A, Rimon N, Ben-Porath E. Control of a community-wide outbreak of hepatitis A by mass vaccination with inactivated hepatitis A vaccine. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2001; 20(3): 185–7.
46. Shouval D, Ashur Y, Adler R, Lewis JA, Miller W, Kuter B, 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. *J Hepatol.* 1993; 18 (Suppl 2): S32–7.

Authors:

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre on Expert Evaluation of Medical Application Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 8 Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russian Federation.
Indikova IN. Leading expert of Office of expertise of antiviral medical immunobiological preparations of Center for examination and control of medical immunobiological preparations. Candidate of Biological Sciences.
Shevtsov VA. Head of Office of expertise of antiviral medical immunobiological preparations of Center for examination and control of medical immunobiological preparations. Candidate of Medical Sciences.
Volgin AR. Deputy director of Center for examination and control of medical immunobiological preparations. Candidate of Medical Sciences.
Olefir YuV. Director General. Doctor of Medical Sciences.
Merkulov VA. Deputy Director General for the expertise of drugs. Doctor of Medical Sciences, professor.
Bondarev VP. Director of Center for examination and control of medical immunobiological preparations. Doctor of Medical Sciences, professor.

Об авторах

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 126051, Москва, Петровский бульвар, 8.
Индикова Ирина Николаевна. Ведущий эксперт Управления экспертизы противовирусных МИБП Центра экспертизы и контроля МИБП, канд. биол. наук.
Шевцов Владимир Александрович. Начальник Управления экспертизы противовирусных МИБП Центра экспертизы и контроля МИБП, канд. мед. наук.
Волгин Андрей Рудольфович. Заместитель директора Центра экспертизы и контроля МИБП, канд. мед. наук.
Олефир Юрий Витальевич. Генеральный директор, д-р мед. наук.
Меркулов Вадим Анатольевич. Заместитель генерального директора по экспертизе лекарственных средств, д-р мед. наук, профессор.
Бондарев Владимир Петрович. Директор Центра экспертизы и контроля МИБП, д-р мед. наук, профессор.

Адрес для переписки: Индикова Ирина Николаевна, Indikova@expmed.ru

Поступила 23.10.2015 г.
 Принята 06.11.2015 г.