

Д-р Николай Тодоров Ватев,¹ доц. Пенка Гацева,¹

проф. Марияна Стойчева,² г-р Андрей Петров,²

гл. ас. Мария Василева Атанасова,³

гл. ас. Чавдар Петков Венчев²

¹ Катедра Хигиена, екология и епидемиология, Медицински университет, Пловдив

² Катедра Инфекциозни болести, паразитология и тропическа медицина, Медицински университет, Пловдив

³ Катедра Микробиология, вирусология и имунология, Медицински университет, Пловдив

Имунен отговор след приложение на Ваксина против хепатит А

Резюме

Цел на проучването е да се изследва имунният отговор при лица, имунизирани с ваксина против вирусен хепатит А. Имунизирани са 88 души – 51 на възраст до 18 години и 37 над 18 години. На 15 и 30 ден след имунизацията те са изследвани за anti-HAVt. Сероконверсията при лицата до 18 години на 15 ден е в 84.31%, а на 30 ден – 98.04%. При възрастните над 18 години сероконверсията на 15 ден е 51.35%, а на 30 ден – 89.19%. В заключение: Ваксината против хепатит А индуцира сероконверсия във висок процент от имузираните. Имунният отговор при възрастните е по-забавен в сравнение с този при децата до 18 години.

Ключови думи: вирусен хепатит А – ВХА, имунен отговор, сероконверсия.

Immune Response after Vaccination with Vaccine against Hepatitis A

Nikolay Vatev,¹ Penka Gatseva,¹ Maryiana Stoycheva,² Andrei Petrov,² Maria Atanasova,³ Chavdar Venchev²

¹ Dept. Hygiene, ecology and epidemiology, Medical University, Plovdiv

² Dept. Infectious diseases, parasitology and Tropical medicine, Medical University, Plovdiv

³ Dept. Microbiology, Virology and Immunology, Medical University, Plovdiv

Abstract

The aim of the study is to examine the immune response among persons, immunized with vaccine against viral hepatitis A. 88 people have been immunized – 51 aged under 18 years and 37 above 18 years. On the 15th and 30th day after the immunization they are tested for anti-HAVt. The seroconversion among persons aged under 18 years on the 15th day is 84.31% and on the 30th day – 98.04%. Among the older than 18 years the seroconversion on the 15th day is 51.35% and on the 30th day – 89.19%. In conclusion: the vaccine against hepatitis A induce high seroconversion among the immunized persons. The immune response among the people above 40 years appears later than among these, aged under 18 years.

Key words: viral hepatitis A – VHA, immune response, seroconversion.

Увод

Редица проучвания^{1, 4, 7, 8} установяват високата имуногенност и безвредност на лицензираните ваксини против хепатит А. Най-често получените резултати показват сероконверсия в 77–96% от имузираните още на 15 ден след прилагане на ваксината и в 99–100% на 30 ден.^{3, 9} Има обаче и проучвания, установяващи по-

нисък процент на сероконверсия до 15 ден.⁵ Вryan и съавт. откриват настъпила сероконверсия на 15 ден при 43% от имузираните с Vaqta и 32% от имузираните с Havrix. На 30 ден процентите нарастват съответно на 93% и 87%, а 26 седмици след имунизацията достигат 100%. Изтъкват се предположения, че имунният отговор може да бъде по-бавен при лица от мъжки пол, въз-

растни над 40 години, упражняващи по-тежък физически труд или активна спортна дейност и др. Ваксината е безвредна и за лица, които са претърпели чернодробна трансплантация.² При тях обаче настъпва сероконверсия по-късно (до 5–6 месец) и в значително по-нисък процент – до 35–36%.²

Проучен е ефектът на бустер дозата при прилагането ѝ по-късно от препоръчаното по схемата (6–12 месец след първата).¹¹ На 268 души е приложена бустер доза средно след 27 месеца^{20–31} от първата. При последвалото количествено изследване на образуваните антитела не се откриват съществени разлики в сравнение с лицата, които са получили бустер доза по схема.

Сравнителни проучвания за имуногенността на ваксината показват, че тя е еднакво имуногенна, независимо дали ще се приложи самостоятелно като моноваксина или едновременно ще бъдат приложени моноваксини против ВХА и ВХБ, или ще се приложи комбинирана ваксина против хепатит А и Б.⁶

Почти всички проучвания, свързани с постваксиналния имунитет и постваксиналните реакции на ваксините против хепатит А, установяват тяхната висока имуногенност и безвредност.^{10, 12}

Цел

Да се проучи срока за изграждане на имунитет след прилагане на ваксината против хепатит А и се направят изводи за ефикасността ѝ.

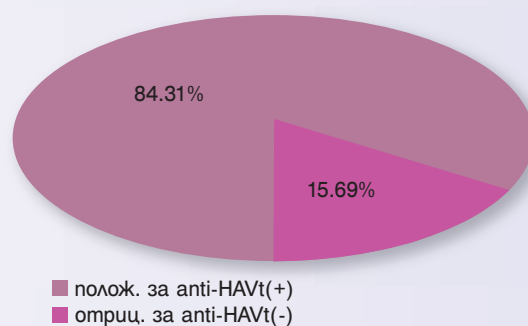
Материал и методи

В проучването са включени 88 души, 51 от които деца от 5 до 18 години. Всички те са имунизирани по време на проведената имунизационна кампания в ромските квартали на Пловдив във връзка с възникналата през 2006 г. епидемия от ВХА. Останалите 37 лица (над 18 години) са имунизирани по препоръка на общопрактикуващия си лекар или други специалисти, като част от тях са медицински персонал. Броят на изследваните единици е 0.88% от общия брой на имунизираните в региона през това време лица. Това дава основание получените резултати да имат достоверен характер за имунния отговор, който възниква при имунизираните лица.

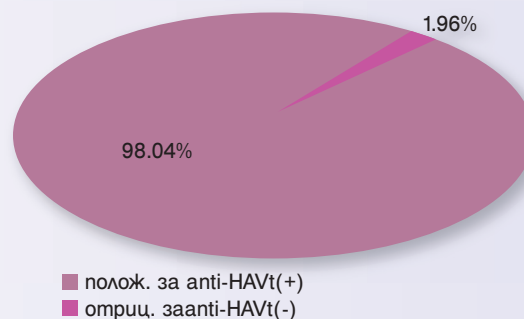
Изследваните лица са разделени на две групи – до 18 години и над 18 години. Групирането е извършено по този начин с оглед указаниято на производителя на ваксината до 18-годишна възраст да се прилагат детски дози от 0.5 ml, съдържащи 720 ELISA единици, а над 18 години – по 1.0 ml с 1440 ELISA единици. Серумните проби са взети двукратно: на 15–18 ден след прилагане на ваксината и на 30–35 ден. Те са изследвани за anti-HAV_t по ELISA с апаратура и диагностични китове на Dia Sorin в катедрата по Микробиология, вирусология и имунология на МУ – Пловдив.

Резултати

От групата на имунизираните 51 деца на възраст от 5–18 години на 15 ден след имунизацията 43 (84.31±5.09%) са положителни за anti-HAV_t (фиг. 1). На 30 ден резултатът от изследването е положителен при 50 (98.04±1.94%) от тях (фиг. 2). Това увеличение е статистически значимо ($z=2.09$, $P<0.05$). Извършихме повторно интервюване на родителите на осемте деца, при които не беше настъпила сероконверсия на 15 ден. При три от тях установихме данни за „чести инфекции“ на дихателната система – по няколко пъти в годината, вкл. преболеждане от бронхопневмония. При останалите пет нямаше данни за заболявания, които могат да се свържат с намалени имунозащитни сили на организма. На 30 ден при едно от децата (на 5 години) все още не се откриваха anti-HAV_t. То беше едно от децата, които често боледуват от инфекции на дихателната система.

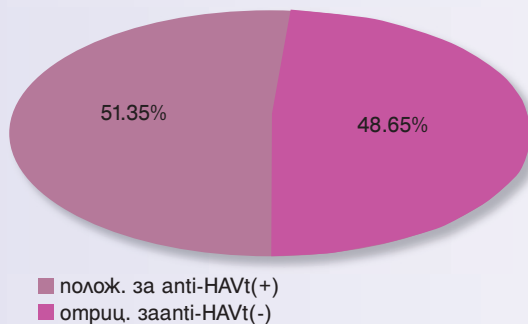


Фиг. 1. Сероконверсия при деца до 18 години до 15 ден

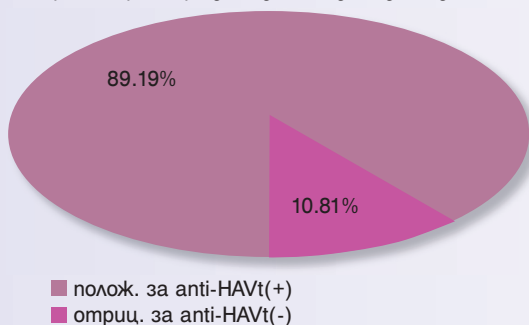


Фиг. 2. Сероконверсия при деца до 18 години до 30 ден

От втората група (над 18 години) на 15 ден след имунизацията сероконверсия настъпи при 19 (51.35±8.22%) от общо 37 проучени (фиг. 3). На 30 ден anti-HAV_t се открива в серума на 33 (89.19±5.1%) от тях (фиг. 4), като това увеличение, подобно на децата, също е статистически значимо ($z=3.31$, $P<0.001$). При повторно интервюване на осемнадестте, при които не беше изграден имунитет до 15 ден, открихме, че трима млади мъже, на възраст 20–30 години се занимават с активна спортна дейност. На двама души професията им беше свързана с по-тежък физически труд, а 5 от серонегативните бяха на възраст над 40 години. От четиримата, при които не беше изграден имунитет и до 30 ден, трима бяха на възраст над 40 години, а на единия професията беше свързана с тежък физически труд.



Фиг. 3. Сероконверсия при деца до 18 години до 15 ден



Фиг. 4. Сероконверсия при деца до 18 години до 30 ден

Обсъждане

С разработването, лицензирането и въвеждането в медицинската практика на убитите ваксини против ВХА през средата на 90-те години на миналото столетие се постави нова ера в превенцията и контрола на заболяването. Техните качества (висока имуногенност и безвредност) дават възможност те да се използват за значително снижение на заболяемостта при въвеждането им като рутинна имунизация в страните с висока и средна ендемичност. Така напр. в Израел няколко годи-

ни след включването на ваксината против хепатит А в Имунизационния календар на страната, заболяемостта се снижава от 60‰ до под 5‰. Редица западно-европейски и американски автори препоръчват въвеждането на ваксината като рутинна при заболяемост в дадена страна от ВХА над 20‰.

Ваксината против хепатит А е най-ефективното средство за контрол на епидемиите. При възникналата през 2006 г. епидемия от ВХА в Пловдив се проведе имунизация на населението от ромските квартали до 18 години. Около 30 дни след приключване на имунизационната кампания беше регистриран последният случай от ВХА сред този контингент.

Изводи

1. Резултатите от проучването показват, че ваксината против хепатит А (HAVRIX) води до изграждането на имунитет при значителен процент от имунизираните – 98.04% при лица до 18 години и 89.19% при лица над 18 години. Това е убедителен медицински аргумент за приложението на ваксината на лица от рисковите групи.

2. Не наблюдавахме силно изразени постваксинални реакции и усложнения при имунизираните лица. Това доказва безвредността на ваксината и неоснователността на опасенията от възникването на подобни странични ефекти.

3. При част от лицата над 18 години имунният отговор е по-забавен. Това се отнася предимно до хората над 40 години и тези, които се занимават с активна спортна дейност и тежък физически труд. В тези случаи, особено когато съществува риск от заразяване, ваксината може да се приложи едновременно с нормален човешки имуноглобулин.

Литература

- Andre FE, Randomized, cross-over, controlled comparison of two inactivated hepatitis A vaccines. *Vaccine* 2002; 22:292–293.
- Arslan, Mehmet, Wiesner, Russell H, Poterucha, John J, Zein, Nizar N, Safety and Efficacy of Hepatitis A vaccination in liver transplantation recipients. *Transplantation* 2001; 72(2):272–276.
- Beran J, Bivalent inactivated hepatitis A and recombinant hepatitis B vaccine. *Expert Rev Vaccines* 2007 Dec; 6(6):891–902.
- 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; 24:766–772.
- Bryan JP, Henry CH, Hoffman AG, South-Paul JE, Smith JA, Cruess D, Spieker JMR, de Medina M, Randomized, cross-over, controlled comparison of two inactivated hepatitis A vaccines. *Vaccine* 2001; 19:743–750.
- Czeschinski PA, Binding N, Witting U, Hepatitis A and hepatitis B vaccinations: immunogenicity of combined vaccine and of simultaneously or separately applied single vaccines. *Vaccine* 2000; 18:1074–1080.
- de Febres OC, de Petrola MC, de Escalona LC, Naveda O, Naveda M, Estopinan M, Bordonas G, Zambrano B, Garcia A, Duma R, Safety, immunogenicity and antibody persistence of an inactivated hepatitis A vaccine in 4 to 15 year old children. *Vaccine* 2000; 18:656–664.
- Riedemann S, Reinhardt G, Ibarra H, Immunogenicity and safety of a virosomal hepatitis A vaccine (Epaxal) in healthy toddlers and children in Chile. *Acta Paediatr* 2004; 93:412–414.
- Van Damme P, Van Herck K, A review of the long-term protection after hepatitis A and B vaccination. *Travel Med Infect Dis* 2007 Mar; 5(2):79–84. Epub 2006 Jun 19.
- Van Herck K, Van Damme P, Prevention of hepatitis A by Havrix: a review. *Expert Rev Vaccines* 2005 Aug; 4(4):459–71.
- Williams JL, Bruden DA, Cagle HH, McMahon BJ, Negus SE, Christensen CJ, Snowball MM, Bulkow LR, Fox-Leyva LK, Hepatitis A vaccine: immunogenicity following administration of a delayed immunization schedule in infants, children and adults. *Vaccine* 2003; 21:3208–3211.
- Woo EJ, Miller NB, Ball R; VAERS Working Group, Adverse events after hepatitis A B combination vaccine. *Vaccine* 2006 Mar 24; 24(14):2685–91. Epub 2005 Nov 9.