

Сентябрь 2004 г.

Вопросы и ответы в связи с недавним исследованием «Рекомбинантная вакцина против гепатита В и риск рассеянного склероза», опубликованным Hernán с соавторами в журнале «Neurology» в 2004 г.

Почему вновь обсуждается вопрос о возможной связи между вакцинацией против гепатита В и рассеянным склерозом?

Вопрос о возможной роли вакцинации против гепатита В и развитием заболевания рассеянным склерозом (РС) поднят снова в связи с недавней публикацией результатов нового исследования (Hernán et al., Neurology, 2004), которые вновь обращаются к проблеме, обсуждавшейся 10 лет назад.

Какова природа этого нового исследования?

В ретроспективном исследовании были использованы материалы из Британской «Базы данных по общей практике» (General Practice Research Database - GPRD), для того чтобы выявить всех взрослых больных РС и сравнить их вакцинальный статус с учетом вакцин, полученных за последние годы, с контрольной группой взрослых пациентов, не болеющих РС. Из 713 больных с подозрением на РС 275 пациентов были исключены из исследования из-за того, что диагноз РС у них был неправильным или недостоверным, их истории болезней были неполными или наблюдение за ними было прервано по причине смерти этих больных. Истории болезней остальных 438 пациентов были проанализированы для определения даты появления первых симптомов РС. Затем авторы сосредоточили свое внимание на 163 больных, о которых в базе данных имелись сведения не менее чем за 3 года, предшествовавших появлению у них первых симптомов РС. При анализе историй болезни этих 163 случаев авторы установили, что большинство этих пациентов (152 из 163, т.е. 93,3%) не были вакцинированы против гепатита В. Хотя процент больных РС, вакцинированных против гепатита В, был небольшим (11 из 163, т.е. 6,7%), тем не менее, он был в 3 раза больше (отношение шансов 3,1; ИД95 1,5 – 6,3), чем в контрольной группе (39 из 1604, т.е. 2,4%). Если результаты этого исследования экстраполировать на все население, то можно сделать вывод о том, что вакцинация против гепатита В играет роль в возникновении РС.

Насколько это исследование отличается от исследований, проведенных ранее?

При выполнении всех исследований возникают обстоятельства, которые могут обусловить получение различных результатов. Характерной особенностью исследования M.Hernán с соавторами является использование для определения вакцинального статуса и времени появления первых симптомов РС историй болезни из базы данных, собранных врачами общей практики, тогда как другие исследования были основаны на информации, полученной от самих больных. Если в информации, полученной от врачей общей практики, не были приведены сведения о некоторых прививках, это могло привести к получению искаженных результатов. Еще одним недостатком данного исследования является то, что в Великобритании вакцинация против гепатита В рекомендована только представителям некоторых групп повышенного риска (медицинские работники, путешественники в эндемичные регионы, больные с нарушениями функции печени или почек, проститутки и наркоманы); эти группы не могут считаться репрезентативными для всего населения, информация о котором была использована в других исследованиях. Авторам пришлось исключить значительное количество историй болезней, в которых информация была неполной или неточной, в результате чего общее число наблюдений стало очень небольшим (против гепатита В были вакцинированы только 11 пациентов). Ошибочная информация о вакцинальном статусе или датах, а также о времени появления симптомов РС, при очень небольшом количестве наблюдений, могла бы стать причиной заключения M.Hernán с соавторами, как и авторов предшествующих исследований, об отсутствии корреляции между вакцинацией против гепатита В и РС. Еще одним отличием является то, что в исследовании M.Hernán с соавторами был проанализирован более длительный «период риска» (3 года), который выходит за пределы периода наблюдения, рекомендованного французскими фармакологами.

Можно ли на основании результатов этого исследования сделать предположение, что вакцинация против гепатита В может ускорять развитие рассеянного склероза и других демиелинизирующих заболеваний у больных с определенной предрасположенностью?

Нет, результаты исследования M.Hernán с соавторами не указывают на то, что такая вакцинация может влиять на заболеваемость РС. Во-первых, средний возраст, в котором появились первые симптомы РС, был примерно одинаковым как у вакцинированных людей, так и не вакцинированных против гепатита В. Во-вторых, процент больных, у которых РС развился в течение 12 месяцев после вакцинации, был таким же, как и в контрольной группе (соответственно 1,68% и 1,0%). Единственные выраженные различия были отмечены

в период наблюдения с 12 до 36 месяцев после вакцинации. Таким образом, результаты этого исследования полностью согласуются с результатами всех других исследований, в которых не был обнаружен повышенный риск развития РС в течение года после вакцинации против гепатита В, на что также указывают результаты наблюдений французских фармакологов.

Означают ли результаты этого исследования, что вакцинация против гепатита В может вызывать развитие заболевания РС?

В исследовании M.Hernán с соавторами имеются методические ограничения, которые не позволяют экстраполировать полученные результаты на все население: выводы основаны на анализе очень небольшого количества историй болезней вакцинированных пациентов (11), имевших факторы риска в отношении гепатита В. Итоги данного исследования противоречат выводам многочисленных других исследований и дискуссий, которые пришли к заключению об отсутствии какой-либо связи между РС и вакцинацией против гепатита В. Хотя и в других исследованиях могли иметь место некоторые методологические погрешности, тем не менее нам необходимо рассматривать результаты исследования M.Hernán с соавторами в контексте других исследований, давших отрицательные ответы на вопрос о возможной связи РС с вакцинацией против гепатита В.

Согласуются ли результаты этого исследования с результатами других исследований?

Нет. Ни в одном из ранее проведенных исследований не говорилось о существенно повышенном риске развития РС после вакцинации против гепатита В. Таким образом, результаты исследования M.Hernán с соавторами следует рассматривать только как «неожиданную загадку» в ряду исследований, свидетельствующих о полной безопасности вакцинации против гепатита В.

Могут ли различия между результатами этого исследования и результатами ранее проведенных исследований быть обусловлены различиями в использованных методологических подходах?

Для того чтобы определить, нельзя ли неожиданные ли результаты этого исследования объяснить особенностями использованных методик, сотрудники Американских центров по контролю и профилактике заболеваний (CDC) использовали эту методику для изучения обширной американской базы данных VSD, анализируя как информацию, полученную от врачей, так и сведения, собранные от самих пациентов (De Stefano F, Материалы 20-й Международной конференции по фармакоэпидемиологии, Бордо, август 2004 г.). Результаты их исследования подтвердили, что истории болезней нередко содержат только часть информации, которую можно получить от самих пациентов; в наибольшей степени это касается сведений о вакцинах, полученных больными! В этом американском исследовании были проанализированы истории болезней 276 пациентов, которые сравнивали с информацией, собранной от 599 больных контрольной группы; при этом не было выявлено никакой корреляции между вакцинацией против гепатита В и развитием РС в течение 5 лет после вакцинации. Эти результаты подтверждают предположение о том, что на выводы в исследовании M.Hernán с соавторами оказали влияние какие-то дополнительные факторы, в том числе то, что вакцинации были подвергнуты представители группы повышенного риска, а также включение в анализ неполных данных и очень маленькое количество отобранных для анализа больных.

Можно ли результаты этого исследования применить к другим вакцинам?

Применив ту же методику анализа, которая была использована в исследовании по вакцинации против гепатита В, M.Hernán с соавторами выявили одинаковое количество больных в группе наблюдения (6,1%) и в контрольной группе (6,0%) пациентов, вакцинированных против гриппа в течение предшествующих трех лет. Это согласуется с результатами других исследований, которые продемонстрировали отсутствие какого-либо влияния иммунизации против гриппа на развитие РС. Более того, в группе людей, вакцинированных в предшествующие годы против столбняка, авторы наблюдали значительно меньше случаев РС (11,7%), чем в контрольной группе невакцинированных пациентов (17,4%). Однако несовершенство использованной методики не позволяет высказать предположение о том, что вакцинация против столбняка может оказывать защитный эффект против заболевания РС.

Если бы результаты данного исследования были репрезентативными, какую биологическую гипотезу можно было бы сформулировать?

Если бы результаты данного исследования были бы репрезентативными для всего населения, необходимо было бы высказать предположение об увеличении риска заболевания РС у взрослых людей в период с 12-го по 36-й месяц после вакцинации против гепатита В. Однако этот период времени не согласуется с данными о том, что неспецифические последствия действия вакцин или адъювантов наблюдаются уже через несколько недель после иммунизации. В таком случае можно было бы подумать о побочном действии поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg), однако это никак не согласуется с известными данными об отсутствии какой-либо связи между инфекцией, обусловленной вирусом гепатита В, и развитием РС. Потенциальная роль

гидроокиси алюминия или мертиолята, входящих в состав вакцины против гепатита В, исключается результатами этого же исследования, не выявившими связей между введением вакцин против столбняка и гриппа и развитием РС. Таким образом, в настоящее время не сформулировано никакой приемлемой гипотезы, которая могла бы объяснить результаты, полученные в данном исследовании.

Если результаты данного исследования интерпретировать более широко, позволяет ли это обвинять адъюванты или добавки, которые содержатся в вакцинах против гепатита В?

Нет. Если бы можно было экстраполировать результаты данного исследования на все население, и они указывали бы на повышенный риск развития РС в период между 12-м и 36-м месяцами после вакцинации, все равно нельзя было бы утверждать, что этот риск связан с гидроокисью алюминия или с мертиолятом, так как эти вещества содержатся также в вакцинах против столбняка и гриппа, но эти вакцины никогда не связывали с повышенным риском возникновения РС ни в самом исследовании M.Hernán с соавторами, ни в каком-либо из ранее проведенных исследований.

Если бы результаты данного исследования были репрезентативными, каким бы был максимальный риск у людей, вакцинированных против гепатита В?

Если бы результаты данного исследования были репрезентативными для всего населения, можно было бы ожидать, что у взрослых риск развития РС в течение трех лет после вакцинации против гепатита В возрастал бы в 3,1 раза, в результате чего заболеваемость РС увеличилась бы, например, с 1 случая на 100 тысяч жителей до 3 случаев на 100 тысяч жителей. Однако методические ограничения данного исследования и сведения о безопасности вакцины, накопленные в разных странах, свидетельствуют, что такое развитие событий маловероятно.

Приведут ли результаты данного исследования к изменениям в существующих рекомендациях по вакцинации против гепатита В?

Ни авторы данного исследования, ни сопровождающий публикацию редакционный комментарий не ставят под сомнение важность вакцинации против гепатита В. Прошло уже более года с момента, когда предварительные результаты данного исследования были доведены до сведения общественности. Хотя может быть еще слишком рано ожидать конкретное заключение по данному вопросу от руководящих органов здравоохранения, тем не менее пока что никто не сообщил о намерении вносить изменения в существующие рекомендации по вакцинации против гепатита В, так как негативные медицинские последствия гепатита В имеют гораздо большее значение, чем теоретический и не доказанный риск развития РС. Очень важно подчеркнуть, что независимо от того, какие факторы привели к получению результатов, описанных в наблюдениях M.Hernán с соавторами, это исследование касается только проблемы иммунизации взрослых людей, имеющих повышенный риск заболевания гепатитом В. Накопленные за последние 20 лет данные доказывают полную безопасность иммунизации против гепатита В новорожденных, грудных детей, детей более старшего возраста и подростков.