

Консультативный комитет по безопасности вакцин Всемирной организации здравоохранения: ответ на статью М.А.Нернán с соавторами «Рекомбинантная вакцина против гепатита В и риск рассеянного склероза», опубликованную 14 сентября 2004 годов в журнале «Neurology»

1. Глобальный консультативный комитет по безопасности вакцин (ГККБВ) Всемирной организации здравоохранения тщательно рассмотрел статью, опубликованную М.Нернán с соавторами [14 сентября 2004 годов в журнале «Neurology»](#) (2004, т. 63, стр. 838-842), о риске рассеянного склероза, связанном с рекомбинантной вакциной против гепатита В. Эти результаты были основаны на исследовании методом «случай-контроль», проведенном в Великобритании по материалам «Базы данных по общей практике» (General Practice Research Database - GPRD). Доктор М.Нернán представил свои результаты и их интерпретацию на заседании ГККБВ в декабре 2003 г. На основании этих данных и аргументов доктора М.Нернán, Глобальный консультативный комитет высказал заключение о том, что представленные материалы не подтверждают гипотезу о том, что иммунизация рекомбинантной вакциной против гепатита В связана с повышенным риском рассеянного склероза.

2. Основные аргументы Комитета против материалов статьи доктора М.Нернán с соавторами сводятся к следующему:

- Заключение автора базируется на результатах анализа всего лишь 11 случаев РС у взрослых пациентов, вакцинированных против гепатита В. Такой объем исследований слишком мал, чтобы можно было, так или иначе, интерпретировать полученные результаты. На основании этих 11 случаев д-р М.Нернán со своими коллегами определил величину отношения шансов как 3,1 (95%-ный ИД равен 1,5-6,3 – это очень широкий интервал доверия) относительно риска развития РС у больных, вакцинированных против гепатита В в течение предшествующих трех лет. Величина отношения шансов для гриппозной и столбнячной вакцин составила соответственно 1,0 и 0,6. Члены комитета отметили, что имеется определенный риск неправильной интерпретации вакцинального статуса и что минимальные различия в анализируемых материалах обуславливают статистическую недостоверность результатов и выводов.
- Во время проведения исследования в Великобритании практика вакцинации против гепатита В была направлена на иммунизацию представителей групп высокого риска. К этим группам относятся медицинские работники и сотрудники лабораторий, путешественники в эндемичные регионы, пациенты с заболеваниями печени, больные на гемодиализе, проститутки и наркоманы. Эти группы не могут рассматриваться, как репрезентативные для всего населения, а такой выбор данных для анализа мог привести к получению ошибочных результатов исследования. Например, медицинские работники могли обращаться к своим врачам по поводу неврологических симптомов раньше, чем представители других групп населения, или по другому оценивать эти симптомы. При такой выборке материала для анализа нельзя исключить и другие возможные причины ошибочных результатов. (Этот же аргумент приведен и в редакционном комментарии к статье д-ра М.Нернán с соавторами в журнале «Neurology» - см. статью R.T.Naismith и A.H.Cross «Neurology», 2004, т. 63, стр. 772-773). Следует отметить, что поскольку вакцинация медицинских работников в Великобритании обычно проводится в отделениях профессиональной медицины, очень вероятно, что в «Базе данных по общей практике» содержится неполная информация о вакцинальном статусе этой группы населения.
- Из 713 клинических случаев РС были отобраны только 163 случая, причем для определения вредных последствий были использованы данные только об 11 вакцинированных пациентах. Такой процесс выборки, как бы аккуратно он ни осуществлялся, мог сопровождаться методологическими проблемами и мог привести к риску возникновения непреднамеренных ошибок. В статье не было уделено достаточно внимания тем случаям, которые были исключены из анализа данных. Более того, не были приведены материалы о возможном риске в изучаемой популяции.
- Поскольку в данном исследовании не был выявлен риск развития РС после введения других вакцин (гриппозной и столбнячной), высказанное авторами предположение о том, что связь РС с вирусом гепатита В может объясняться наличием в гепатитной вакцине гидроксида алюминия или мертиолята, не соответствует результатам других исследований и даже собственным данным самих авторов статьи. (Необходимо указать, что заключение, сделанное авторами по другим вакцинам, заслуживает такой же критики из-за слишком небольшого количества наблюдения, как и их рассуждения о гепатитной вакцине).
- Информация о сроках появления первых симптомов сопоставлялась в данном исследовании со временем введения последней дозы вакцины. Не представлены данные о суммарном количестве доз и о сроках введения предыдущей дозы вакцины; что исключает возможность сделать какое-либо заключение о дозо-зависимом эффекте. Биологическая достоверность данных может быть поставлена под сомнение в связи с тем, что повышенный риск развития РС определялся только в сроки более года после введения последней дозы вакцины. Такое позднее развитие РС не поддерживает гипотезу

о «провоцирующем» влиянии вакцины против гепатита В и не согласуется с наблюдениями, рекомендованными французскими фармакологами, которые спровоцировали проведение данного исследования.

Глобальный консультативный комитет по безопасности вакцин (ГККБВ) отметил, что представленные в статье М. Hernán с соавторами данные и выводы находятся в противоречии с данными и выводами многих других авторов – например, Ascherio (2001)¹, De Stefano (2003)², Touze (2002)³, Sturkenboom (1999)⁴, Confraveux (2001)⁵, Zipp (1999)⁶, Sadovnick (2000)⁷. Хотя при выполнении каждой из этих работ имели место различные собственные методологические проблемы, примечательно, что итоговые заключения в каждой работе постоянно отличались от выводов в статье Hernán с соавторами. Данные, накопленные за последние два десятилетия во всем мире, содержат доказательства в пользу полной безопасности применения вакцины против гепатита В у детей и подростков. Тем не менее, представляется очень важным, что Вопросы, подставленные Hernán с соавторами, были подробно обсуждены и что в дальнейшем ГККБВ будет уделять этой проблеме дополнительное внимание. В данное время ГККБВ сформулировал для ВОЗ рекомендации о том, что факты и аргументы, представленные Hernán с соавторами, недостаточны для утверждения гипотезы о связи между вакцинацией против гепатита В и развитием РС и не могут служить обоснованием и оправданием для прекращения программ иммунизации против гепатита В или внесения в них каких-либо изменений. Реализация этих программ уже продемонстрировала в глобальных масштабах положительный эффект на общественное здравоохранение.

¹ ASCHERIO A, ZHANG SM, HERNÁN MA, OLEK MJ, COPLAN PM, BRODOVICZ K, WALKER AM. Hepatitis B vaccination and the risk of multiple sclerosis. *New Eng J Med* 2001; 344: 327-332.

² DE STEFANO F, VACCINE SAFETY DATALINK TEAM. Vaccinations and Hepatitis B vaccine central nervous system demyelinating disease in adults. *Arch Neurol* 2003; 60: 504-509.

³ TOUZE E, FOURRIER A, RUE-FENOUCHE C, RONDE-OUSTAU V, et al. Hepatitis B vaccination and first central nervous system demyelinating event: a case-control study. *Neuroepidemiology* 2002; 21: 180-186.

⁴ STURKENBOOM M, ABENHAIM L, WOLFSON C, ROULLET E, HEINZLEF O, GOUT O. Vaccinations, demyelination and multiple sclerosis study (VDAMS): a population-based study in the UK. *Pharmacoepidemiol Drug Safety* 1999; 8: S170-S171.

⁵ CONFRAVEUX C, SUISSA S, SADDIER P, BOURDES V, VUKUSIC S for the vaccines in multiple sclerosis study group. Vaccinations and the risk of relapse in multiple sclerosis. *New Eng J Med* 2001; 344: 319-326.

⁶ ZIPP F, WEIL JG, EINHAUPL KM. No increase in demyelinating diseases after hepatitis B vaccination. *Nature Med* 1999; 5: 964-965.

⁷ SADOVNICK AD, SCHEIFELE DW. School-based hepatitis B vaccination programme and adolescent multiple sclerosis. *Lancet* 2000; 355: 549-550.