Научный обзор
https://doi.org/10.36233/0372-9311-682

CC BY

Иммунологическая и эпидемиологическая эффективность вакцинации детей против гепатита А с применением одной дозы инактивированной вакцины

Лопатухина М.А.[1,2]✉, **Кюрегян К.К.**[1,2,3], **Михайлов М.И.**[1,2,4]

[1]Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия;
[2]Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова, Москва, Россия;
[3]Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия;
[4]Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Россия

Аннотация

Гепатит А — это острое заболевание печени, вызываемое вирусом гепатита А, которое можно предотвратить с помощью вакцинации. Стандартная схема вакцинации против гепатита А предполагает введение двух доз инактивированной вакцины, однако по экономическим соображениям и для повышения уровня охвата вакцинацией в некоторых регионах мира внедрены программы массовой вакцинации детей с применением одной дозы вакцины.

Целью обзора является обобщение и анализ опубликованных данных о длительности сохранения протективных уровней антител после однократной иммунизации детей, а также о заболеваемости в странах, в которых проводится вакцинопрофилактика гепатита А с использованием одной дозы инактивированной вакцины.

Данные последних лет, полученные в разных регионах мира, в том числе в России, подтверждают эффективность стратегии вакцинации против гепатита А с применением одной дозы вакцины как с точки зрения длительности сохранения иммунологического ответа, так и с точки зрения влияния на уровни регистрируемой заболеваемости. Однако для оценки продолжительности защиты и необходимости ревакцинации на более позднем этапе жизни необходимы дальнейшие исследования по долгосрочной эффективности стратегий вакцинации с применением одной дозы инактивированной вакцины, а также непрерывный надзор за гепатитом А.

Ключевые слова: *гепатит А, вакцина против гепатита А, однократная иммунизация*

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Лопатухина М.А., Кюрегян К.К., Михайлов М.И. Иммунологическая и эпидемиологическая эффективность вакцинации детей против гепатита А с применением одной дозы инактивированной вакцины. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2025;102(4):online-first.
DOI: https://doi.org/10.36233/0372-9311-682
EDN: https://www.elibrary.ru/USUKRM

Review
https://doi.org/10.36233/0372-9311-682

Immunological and epidemiological effectiveness of pediatric vaccination against hepatitis A using a single dose of inactivated vaccine

Maria A. Lopatukhina[1,2]✉, **Karen K. Kyuregyan**[1,2,3], **Mikhail I. Mikhailov**[1,2,4]

[1]Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia;
[2]Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera, Moscow, Russia;
[3]Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;
[4]Belgorod National Research University, Belgorod, Russia

© Лопатухина М.А., Кюрегян К.К., Михайлов М.И., 2025

DOI: https://doi.org/10.36233/0372-9311-682

Abstract

Hepatitis A is an acute liver disease caused by the hepatitis A virus (HAV), which can be prevented by means of vaccination. The standard hepatitis A vaccination schedule consists of two doses of inactivated vaccine, but for economic reasons and the purpose of improving vaccination coverage, universal pediatric single-dose vaccination programs have been implemented in certain regions of the world.

The **aim** of this review is to summarize and analyze published data on the duration of protective antibody levels after a single-dose pediatric immunization, as well as hepatitis A incidence in countries where hepatitis A vaccination is carried out using a single dose of inactivated vaccine.

Recent data from different regions of the world, including the Russian Federation, support the effectiveness of the single-dose hepatitis A vaccination strategy, both in terms of the duration of the immune response and the impact on the incidence rates. However, further studies on the long-term effectiveness of single-dose immunization with inactivated vaccine, as well as continuous hepatitis A surveillance, are necessary to assess the duration of protection and the necessity for booster vaccination later in life.

Keywords: *hepatitis A; hepatitis A vaccine; single-dose immunization*

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

For citation: Lopatukhina M.A., Kyuregyan K.K., Mikhailov M.I. Immunological and epidemiological effectiveness of pediatric vaccination against hepatitis A using a single dose of inactivated vaccine. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology.* 2025;102(4):online-first.
DOI: https://doi.org/10.36233/0372-9311-682
EDN: https://www.elibrary.ru/USUKRM

Введение

Гепатит А (ГА) — это острое заболевание печени, вызываемое вирусом гепатита А (ВГА), которое можно предотвратить с помощью вакцинации. Существуют два типа вакцин против ГА: живые аттенуированные вакцины, применяющиеся в Китае [1], и инактивированные вакцины (ИАВ), доступные во всём мире [2]. Целенаправленная иммунизация представителей групп риска эффективна в предотвращении единичных случаев и небольших вспышек ГА, но не приводит к формированию значительной иммунной прослойки, следовательно, неэффективна с точки зрения снижения заболеваемости ГА среди населения в целом [3]. Доказано, что стратегия массовой вакцинации детей младшего возраста даёт значительный эпидемиологический и экономический эффект в регионах с переходной эндемичностью от высокой к средней в отношении ГА. В таких регионах циркуляция ВГА среди детей снижается из-за улучшения санитарных условий, и в результате увеличивается доля восприимчивых подростков и взрослых. Поскольку у детей в возрасте до 5 лет ВГА-инфекция обычно протекает бессимптомно, а с возрастом доля клинически выраженных случаев возрастает, это приводит к общему увеличению числа клинически значимых и тяжёлых случаев заболевания. По рекомендации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), значительное число стран включили универсальную двухдозовую вакцинацию против ГА в национальные программы иммунизации детей (Израиль, Панама, Турция, Греция, Казахстан, Монголия, Республика Корея, Австралия, Саудовская Аравия, Катар и Бахрейн) или внедрили региональные программы для определённых частей страны (Россия, США, Китай, Италия) [4].

Стандартная схема иммунизации ИАВ против ГА состоит из 2 доз, вводимых с интервалом 6 мес, и обеспечивает выработку протективных уровней антител к ВГА (анти-ВГА), сохраняющихся на протяжении десятилетий [5]. По экономическим соображениям и для повышения уровня охвата вакцинацией в некоторых странах была внедрена однократная вакцинация ИАВ против ГА. Впервые массовая однократная вакцинация детей младшего возраста была проведена в Аргентине в 2005 г. [6]. В 2013 г. Республика Корея также ввела однократную вакцинацию для военнослужащих [7]. В 2014 г. в Бразилии была начата массовая вакцинация детей старше 12 мес с применением 1 дозы вакцины [8]. В дальнейшем ещё ряд стран отдал предпочтение однодозовой иммунизации при проведении массовой вакцинации детей против ГА (Чили, Парагвай, Колумбия, Мексика, Канада (Квебек), Тунис, Туркменистан) [4].

Основываясь на опыте Аргентины и в соответствии с рекомендациями ВОЗ, в Республике Тыва (Российская Федерация) с августа 2012 г. начали проводить всеобщую вакцинацию против ГА детей в возрасте 3 лет и старше с применением 1 дозы вакцины [9]. Поскольку продолжительность иммунной защиты при введении только одной дозы ИАВ по-прежнему вызывает озабоченность, в странах, введших однократную иммунизацию против ГА, продолжается мониторинг эпидемиологической и иммунологической эффективности такой стратегии вакцинации.

Целью настоящего обзора является обобщение и анализ опубликованных данных длитель-

© Lopatukhina M.A., Kyuregyan K.K., Mikhailov M.I., 2025

ности сохранения протективных уровней антител после однократной иммунизации детей, а также о заболеваемости в странах, в которых проводится вакцинопрофилактика ГА с использованием 1 дозы вакцины.

Длительность сохранения протективного иммунитета после введения 1 дозы инактивированной вакцины против гепатита А в отдельных когортах

Данные по иммуногенности ИАВ против ГА поддерживают возможность однократной иммунизации. Так, через 2–4 нед после введения 1-й дозы ИАВ анти-ВГА класса IgG в титрах выше 20 мМЕ/мл (величина, принятая в качестве протективного уровня) вырабатываются у 100% иммунокомпетентных детей и молодых взрослых [10]. Кроме того, однократное введение ИАВ позволяет успешно купировать вспышки ГА и предотвращать заболевание у контактных лиц [11]. Представления о необходимости введения бустерной дозы ИАВ против ГА изначально были основаны на предположениях о снижении уровней антител со временем. Однако длительные наблюдения, проводившиеся среди европейцев, вакцинированных перед путешествиями в эндемичные регионы, продемонстрировали сохранение протективных уровней анти-ВГА на протяжении как минимум 4–11 лет после введения 1 дозы вакцины [12]. Первые рандомизированные испытания иммунизации с применением 1 дозы ИАВ против ГА были проведены в 2003 г. в Никарагуа [13]. В исследование были включены 239 детей в возрасте 1,5–6,0 года, негативных по анти-ВГА, период наблюдения составил 18 мес. Случаи инфицирования ВГА, подтверждённые выявлением анти-ВГА IgM, были зарегистрированы у 4 детей в группе вакцинированных и у 22 детей, не получавших вакцину. Все 4 случая инфицирования ВГА у вакцинированных детей произошли в течение первых 6 нед после иммунизации, что указывает на заражение до вакцинации или в первые дни после процедуры. Таким образом, протективная эффективность вакцинации 1 дозой составила 85% в первые 6 нед и 100% через 6 нед после иммунизации. В проведённом в Таиланде исследовании оценивали иммуногенность 1 дозы вакцины через 18 мес наблюдения среди 193 здоровых детей, доля лиц с протективными уровнями анти-ВГА составила 98%, а среднее геометрическое титра (СГТ) антител не отличалось от величины, наблюдаемой через 6 мес после введения 1-й дозы вакцины [14]. В проведённом в Аргентине исследовании, включавшем 546 здоровых детей, протективные уровни анти-ВГА наблюдались у 99,7% участников через 3 года после однократной иммунизации, и у 100% после стандартной двухдозовой схемы иммунизации [15]. Следует отметить, что в данном исследовании в качестве протективной концентрации анти-ВГА была принята величина 10 мМЕ/мл, а не 20 мМЕ/мл, в соответствии с пересмотренной позицией экспертного сообщества о минимальной протективной концентрации анти-ВГА [16].

В 2 исследованиях проводили прямое сравнение иммуногенности и длительности сохранения протективных уровней антител при введении 1 или 2 доз ИАВ против ГА детям. В первом исследовании через 8 лет после вакцинации отмечались различия как в частоте выявления протективных уровней анти-ВГА при одно- и двухдозовой схемах иммунизации (74,3% против 97,7%), так и в значениях СГТ (123,9 мМЕ/мл против 40,2 мМЕ/мл) [17]. Во втором исследовании 100 и 96,7% участников, получивших 2 и 1 дозу ИАВ против ГА соответственно, имели протективные уровни анти-ВГА через 7 лет после вакцинации, но уровни СГТ были выше среди тех, кто получал 2 дозы вакцины (712,5 мМЕ/мл против 125,6 мМЕ/мл) [18].

Таким образом, данные о длительности сохранения анти-ВГА в отдельных когортах после однократного введения ИАВ против ГА позволили рассматривать возможность применения такой однодозовой тактики при реализации программ массовой вакцинации против ГА.

Иммунологическая эффективность однократной вакцинации против гепатита А в программах массовой иммунизации

Первой в мире массовую вакцинацию против ГА с применением 1 дозы вакцины ввела Аргентина в 2005 г. после общенациональной вспышки в 2003–2004 гг. Вакцинация проводится среди детей в возрасте 12 мес и старше, с 2006 г. охват вакцинацией составил более 90%, при этом средний показатель охвата по всей стране в 2006–2011 гг. составлял 96,8% (77–100%). Только в 3 из 24 провинций за этот период охват не превысил 90% [19, 20]. После начала кампании Министерство здравоохранения Аргентины организовало непрерывное и усиленное наблюдение за заболеваемостью ГА и напряжённостью поствакцинального иммунитета [21]. Среди детей, обследованных через 4 года после однократной иммунизации в возрасте 12 мес, защитный уровень антител (10 мМЕ/мл и выше) был выявлен в 93% случаев [20]. Основываясь на этих результатах, в апреле 2012 г. Стратегическая консультативная группа экспертов по иммунизации ВОЗ пришла к выводу о том, что национальные программы иммунизации могут рассматривать включение однодозовых схем иммунизации с применением ИАВ против ГА в графики иммунизации в качестве приемлемой альтернативы стандартному двухдозовому режиму, при этом региональные органы здравоохранения должны регулярно проводить мониторинг долгосрочной иммунологической

DOI: https://doi.org/10.36233/0372-9311-682

защиты при однодозовой схеме вакцинации [22]. В соответствии с этой рекомендацией Министерство здравоохранения Аргентины в 2013 г. провело второе исследование по оценке долгосрочной распространённости защитных антител среди 1088 детей в среднем через 7,7 года (6,3–9,2 года) после вакцинации однократной дозой вакцины в возрасте 12 мес. У 97,4% участников исследования концентрация анти-ВГА составила ≥ 10 мМЕ/мл, а величина СГТ — 170,5 мМЕ/мл [23]. В настоящее время, на основании опыта Аргентины, имеются данные о сохранении протективных уровней анти-ВГА на протяжении срока до 12 лет после однократной иммунизации. Величина серопротекции составила через 12 лет 93%, хотя эти данные получены на очень маленькой когорте — 27 детей [24].

Данные, полученные в Бразилии в результате реализации программы иммунизации детей с применением 1 дозы ИАВ против ГА, начатой в 2014 г., также свидетельствуют об иммунологической эффективности такого подхода. Так, через 6–7 лет после иммунизации уровень серопротекции составил 64,2% [25], при этом доля серопозитивных в когорте, обследованной через 1 мес после иммунизации, составляла 93,6% [26].

Приоритетные данные о длительности сохранения анти-ВГА после однократной иммунизации получены в одном из регионов Российской Федерации — Республике Тыва. С 2012 г. в Республике Тыва, где уровень заболеваемости ГА в допрививочный период превышал среднероссийский в 10–15 раз, проводится всеобщая однократная вакцинация против ГА детей в возрасте от 3 лет и старше. К концу 2012 г. 65 097 детей получили однократную иммунизацию, в результате чего охват детей в возрасте 3–8 лет составил 87,4% [9]. С тех пор вакцинация против ГА включена в региональный календарь прививок Тывы для детей в возрасте от 3 лет и старше. Иммунологическую эффективность однократной иммунизации детей в Тыве оценивали в 5 независимых когортах, обследованных через 1 мес, 1, 5, 9 и 11 лет после вакцинации [9, 27]. Полученные в этих работах результаты обобщены на **рис. 1**.

Защитные концентрации анти-ВГА (10 мМЕ/мл и выше) были обнаружены у 98,0% обследованных через 1 мес после однократной иммунизации, у 93,5, 91,1, 99,4 и 75,4% детей через 1, 5, 9 и 11 лет после однократной иммунизации соответственно [9, 27]. Различия в показателях серопротекции между когортами, обследованными через 1, 5 и 9 лет после вакцинации, не были статистически значимыми, хотя наблюдаемое снижение частоты выявления протективных уровней анти-ВГА было статистически значимым по сравнению с когортой, обследованной через 1 мес после вакцинации. В когорте, обследованной через 11 лет после однократной иммунизации, снижение частоты выявления протективных уровней антител было статистически значимым по сравнению с предыдущими годами. Значения СГТ анти-ВГА также были сходными в когортах, обследованных через 1, 5 и 9 лет (449,6, 577,3 и 1446,3 мМЕ/мл соответственно; $p > 0,05$), но в когорте, обследованной через 11 лет после вакцинации, было отмечено достоверное снижение этого показателя (282,6 мМЕ/мл; $p < 0,05$) [27].

Данные о длительности сохранения протективных уровней анти-ВГА после однократной иммунизации в рамках программ массовой вакцинации обобщены в **табл. 1**. В совокупности эти данные позволяют предположить, что гуморальный иммунитет к ВГА после однократной вакцинации может снижаться быстрее по сравнению со стандартной схемой вакцинации 2 дозами, которая обеспечивает серопротекцию у более чем 90% вакцинированных детей на срок до 15 лет [2, 28]. Однако следует отметить, что снижение гуморального иммунитета не обязательно указывает на отсутствие потенциальной защиты от ВГА. Исследование ВГА-специфичного Т-клеточного ответа у детей в возрасте до 12 лет после однократной вакцинации продемонстрировало наличие $CD4^+$- и $CD8^+$-Т-клеток памяти у 53,8 и 26,9% серонегативных детей соответственно [24].

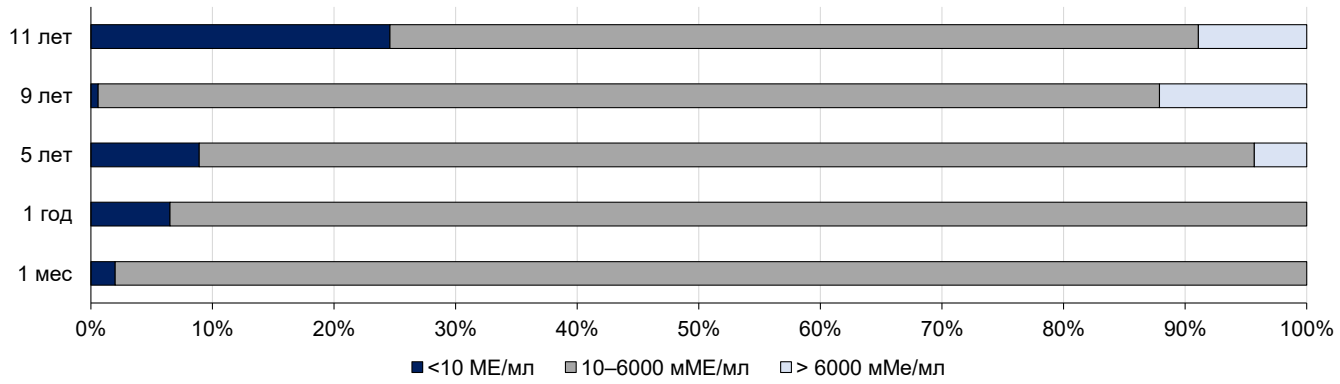

Рис. 1. Доля детей с разными концентрациями анти-ВГА после однократной вакцинации против ГА в Республике Тыва (адаптировано из [27]).

Таблица 1. Длительность сохранения протективных уровней антител к ВГА после однократного введения ИАВ при проведении массовой иммунизации детей

Страна/регион	Максимальная длительность наблюдения, годы	Доля лиц с протективными уровнями анти-ВГА, %	Источник
Аргентина	4 года	93,0	[20]
	7,7 года	97,4	[23]
	12 лет	93,0	[24]
Бразилия	7 лет	64,2	[25]
Российская Федерация (Республика Тыва)	5 лет	91,1	[9]
	9 лет	99,4	[27]
	11 лет	75,4	[27]

Аналогично, выработка интерферона-γ в мононуклеарных клетках периферической крови, стимулированных антигеном VP1 ВГА, была отмечена у 32,4% серонегативных детей через 6–7 лет после однократной вакцинации ИАВ, что указывает на наличие клеточно-опосредованной иммунной памяти [25].

Эпидемиологическая эффективность однократной вакцинации против гепатита А в программах массовой иммунизации

Эпидемиологическая эффективность программ массовой вакцинации детей против ГА, реализуемых с применением стандартной двухдозовой схемы иммунизации, оцениваемая по снижению показателя регистрируемой заболеваемости, числа госпитализаций, ВГА-ассоциированной смертности и количества ВГА-положительных проб окружающей среды, хорошо известна и описана во всех странах, внедривших такие программы [2, 4]. Данные по эпидемиологической эффективности программ вакцинации против ГА с применением 1 дозы приведены в **табл. 2**.

В Аргентине, введшей однодозовую вакцинацию в 2005 г., заболеваемость ГА снизилась на ≥88,0%, с 66,5 (в 2000–2002 гг.) до 7,9 (в 2006–2011 гг.) случая на 100 000 жителей при охвате вакцинацией в среднем в 2006–2011 г., равном 96,8%. Кроме того, в 2007–2022 гг. не было зафиксировано ни одного ассоциированного с ВГА случая фульминантного гепатита или пересадки печени, притом что в довакцинальный период ВГА был основной причиной фульминантного гепатита и пересадки печени у детей [29]. В Бразилии, где массовая вакцинация детей с применением 1 дозы вакцины против ГА была внедрена в 2014 г., охват вакцинацией варьировал от 60,1 до 97,1% в 2014–2017 гг. Регистрируемые ежегодные показатели заболеваемости ГА снизились с 3,02–3,48 случая на 100 тыс. человек в 2010–2013 гг. до 0,47–1,46 случая на 100 тыс. человек в 2015–2017 гг. В 2014–2016 гг. совокупное снижение случаев ГА в Бразилии составило 85,5%. Наиболее существенное снижение заболеваемости ГА наблюдалось среди детей в возрасте до 14 лет, но снижение также наблюдалось в других возрастных группах [8].

В Республике Корея вакцинация с применением 1 дозы ИАВ против ГА была внедрена для военнослужащих с 2013 г. Чтобы оценить эффективность данной программы вакцинации, была проанализирована заболеваемость ГА среди привитых и непривитых военнослужащих в период внедрения вакцинации, в 2013–2016 гг. Среди вакцинированных военнослужащих заболеваемость составила 3 случая на 603 550 человек в год, а среди невакцинированных — 21 случай на 1 020 450 человек в год (что соответствует 0,5 против 2,06 на 100 тыс. человек). Таким образом, эффективность однократной вакцинации против ГА составила 75,85% [7].

Заболеваемость ВГА в Тыве в довакцинальный период (2001–2012 гг.) была самой высокой

Таблица 2. Эпидемиологическая эффективность программ вакцинации с применением 1 дозы ИАВ против ГА

Год внедрения	Страна/регион	Подлежащие вакцинации группы	Эффективность	Источник
2005	Аргентина	Дети ≥ 12 мес	Снижение заболеваемости на 88% в 2006–2011 гг.; исчезновение случаев фульминантного ГА	[29]
2012	Российская Федерация (Республика Тыва)	Дети ≥ 3 лет	Снижение заболеваемости в 2013 г. в среднем на 96,7% и на 96,9% среди детей. Отсутствие регистрируемых случаев заболевания с 2016 г.	[9, 27]
2013	Республика Корея	Военнослужащие	Снижение заболеваемости на 75,9% через 1,5–2,0 года после внедрения	[7]
2014	Бразилия	Дети в возрасте 15–24 мес	Снижение заболеваемости в 2014–2016 гг. в среднем на 85,5%, на 96,8% среди детей	[8]

DOI: https://doi.org/10.36233/0372-9311-682

в России, при этом большинство случаев регистрировалось среди детей и подростков моложе 18 лет, в этой группе пиковые показатели заболеваемости достигали 450–860 случаев на 100 тыс. человек (**рис. 2**). После введения однодозовой иммунизации детей в 2012 г. заболеваемость резко снизилась до 7,5 случая на 100 тыс. человек среди детей и подростков моложе 18 лет и до 3,2 случая на 100 тыс. человек в общей популяции через год после начала программы вакцинации. С 2016 г. в регионе не зарегистрировано ни одного случая ГА, не только среди вакцинированных детей, но и среди невакцинированных взрослых.

Следует отметить, что в 2013–2023 гг. на фоне нулевой или почти нулевой заболеваемости ГА в Тыве в соседних регионах регистрировались значительные показатели заболеваемости ГА, что подтверждает, что снижение заболеваемости в Тыве не является следствием снижения циркуляции ВГА во всем Сибирском федеральном округе. Так, в 2013–2023 гг. заболеваемость ГА в Республике Бурятия варьировала от 0,1 до 6,48 на 100 тыс. человек, в Республике Хакасия — от 0,19 до 34,55, в Иркутской области — от 0,04 до 9,83, в Красноярском крае — от 0,0 до 34,93 [27]. Кроме того, высокие ежегодные показатели заболеваемости энтеровирусными инфекциями и шигеллёзом, регистрировавшиеся в Тыве в 2013–2023 гг., указывают на сохранение санитарного неблагополучия в регионе [27]. Эти данные свидетельствуют о том, что снижение заболеваемости ГА, наблюдавшееся в 2013–2023 гг. в Тыве, не было связано с улучшением санитарных условий, а являлось следствием программы вакцинопрофилактики.

Частота выявления РНК ВГА в пробах окружающей среды (сточные воды, открытые водоёмы) является важным показателем, отражающим интенсивность циркуляции вируса, и, следовательно, представляет собой важный критерий эпидемиологической эффективности вакцинопрофилактики ГА. Ожидается, что значительное снижение числа случаев симптоматической ВГА-инфекции будет сопровождаться снижением показателей обнаружения ВГА в сточных водах. Однако мониторинг РНК ВГА в сточных водах и различных открытых водоёмах Тывы, проводившийся в 2021–2023 гг., подтвердил сохранение выделения вируса в окружающую среду [27]. Более того, филогенетический анализ подтвердил, что последовательности ВГА, выделенные из проб воды в Тыве в 2021 и 2022 гг., принадлежали к группе генетических вариантов, которые выделялись у больных в этом регионе в 2008 г. (в довакцинальный период), что позволяет предположить стабильную циркуляцию именно этого варианта вируса. Однако в 2023 г. в пробах сточных вод и окружающей среды был выявлен другой вариант ВГА, близкий к последовательностям, выделявшимся в 2019–2023 гг. в разных регионах России, в том числе в граничащей с Тывой Иркутской области [27]. Эта находка подтверждает завоз нового штамма в Тыву.

На основании представленных данных нельзя однозначно утверждать, что стратегия однократной вакцинации привела к уменьшению частоты выявления РНК ВГА в пробах сточных вод в Тыве, поскольку ранее в регионе такой мониторинг не проводился. Однако в 2002–2004 гг. в Тыве было проведено тестирование образцов сточных вод на антиген ВГА, в результате чего доля положительных результатов составила 12,5–63,3% [30]. Учитывая, что средняя доля образцов, положительных по РНК ВГА, в 2021–2023 гг. была ниже 2,5%, можно предположить, что вакцинация всё-таки привела к значительному снижению выделения вируса в регионе.

В ходе мониторинга РНК ВГА в объектах окружающей среды в Аргентине, проведённого в 2009–2010 и 2017–2022 гг., также было выявлено постоянное присутствие РНК ВГА в сточных водах [31, 32]. Однако, в отличие от Тывы, обнаружение РНК ВГА в пробах сточных вод в Аргентине коррелирует со случаями острого ГА [33].

Возможное объяснение продолжающегося выделения вируса в Тыве и его обнаружения в объектах окружающей среды и сточных водах, несмотря на отсутствие зарегистрированных случаев острого ГА, может быть связано с возрастом вакцинируемых детей. Очевидно, что выделение вируса при отсутствии зарегистрированных случаев заболевания, скорее всего, указывает на наличие бессимптомной инфекции, поскольку у детей до 5 лет ВГА-инфекция чаще всего протекает бессимптомно [23]. В большинстве стран, внедривших массовую вакцинацию против ГА, иммунизация детей проводится в возрасте 12 мес и старше [2]. Однако в Тыве введена однократная вакцинация детей от 3 лет и старше, прежде всего для того, чтобы иметь возможность использовать отечественную вакцину против ГА, лицензированную для детей в возрасте 3 года и старше. Таким образом, дети до 3 лет не иммунизированы и остаются восприимчивыми к ВГА.

Наиболее вероятной гипотезой, объясняющей сохранение циркуляции ВГА при отсутствии симптоматических случаев, является передача вируса среди детей до 3 лет. Подтверждением скрытой циркуляции ВГА в Тыве является и увеличение со временем доли лиц с высокими (выше 6000 мМЕ/мл) концентрациями анти-ВГА [27], свидетельствующими о бустировании поствакцинального гуморального ответа при встрече с вирусом.

Накопленный к настоящему времени опыт применения однократной иммунизации при реализации программ вакцинопрофилактики ГА продемонстрировал высокую эпидемиологическую эффективность такого подхода и сохранение иммунологической эффективности как минимум в десятилетней перспективе. В то же время тем, кто

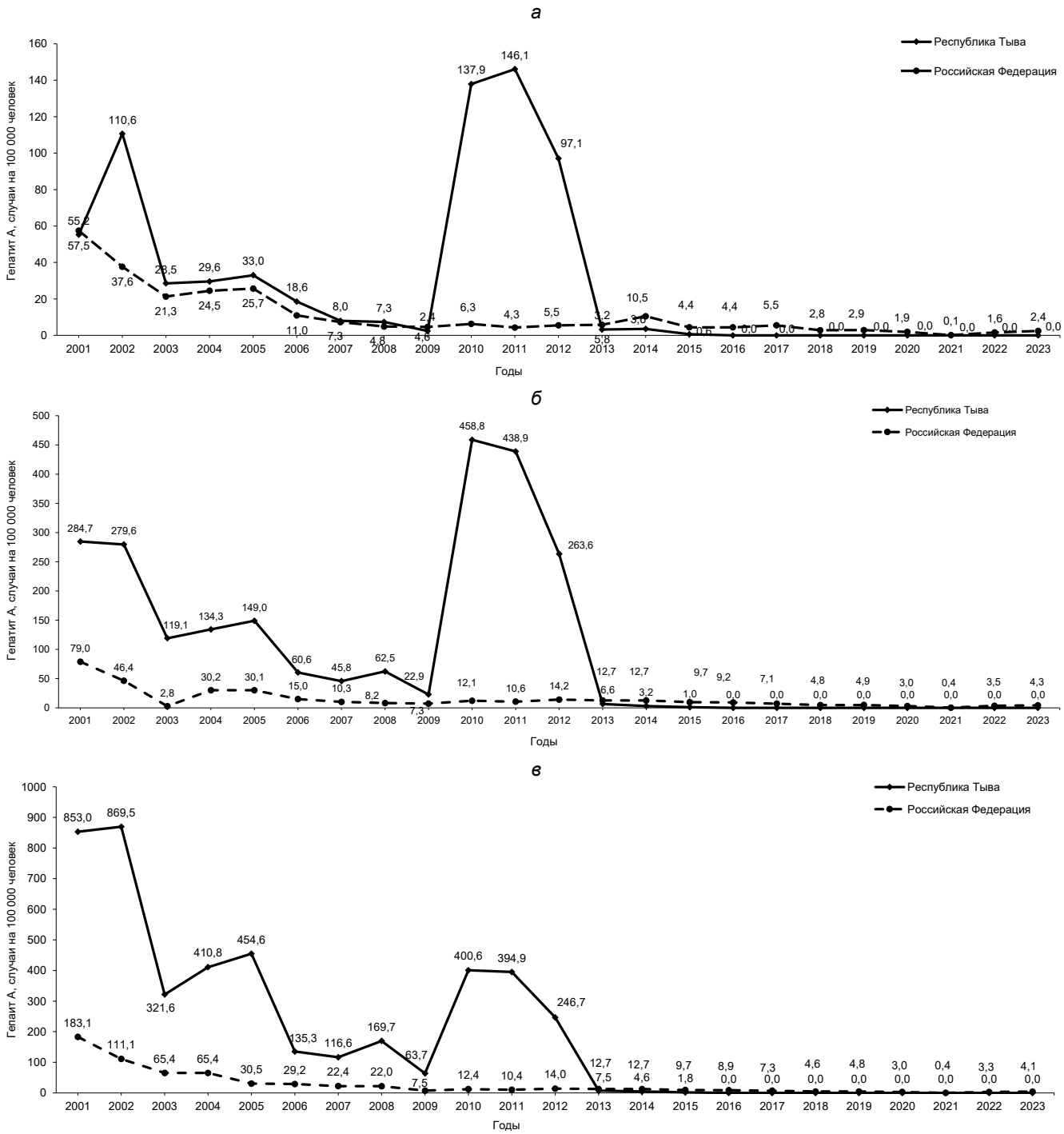

Рис. 2. Заболеваемость ВГА в Республике Тыва и средняя по стране за 2001–2023 гг. среди общей популяции (*а*), детей в возрасте 0–14 (*б*) и 0–17 лет (*в*). Адаптировано из [27].

получил 1 дозу ИАВ против ГА в детстве, может потребоваться ревакцинация во взрослом возрасте, учитывая отсутствие фактических данных или результатов математического моделирования о сохранении на протяжении десятков лет гуморального иммунитета после такой схемы вакцинации. Кроме того, хотя и считается, что стандартная двухдозовая иммунизация обеспечивает иммунитет к ВГА, сохраняющийся на протяжении десятков лет или даже пожизненно, описаны редкие случаи заражения взрослых людей из групп риска, которые были вакцинированы в детстве. У таких пациентов наличие низких уровней поствакцинальных антител не защитило от заражения большой дозой вируса, но спровоцировало селекцию генетических вариантов вируса, несущих замены в иммуногенных эпитопах, что свидетельствует об ускользании от иммунного ответа [35]. Эти случаи, редкие и для ВГА не характерные, тем не менее позволяют предположить, что сочетание исчезающего поствакци-

нального иммунитета и высокой дозы вируса может привести к прорыву ВГА-инфекции и появлению мутантных вариантов вируса. В связи с этим, последствия накопления в популяции лиц с низкими уровнями анти-ВГА в результате полученной в детстве 1 дозы вакцины не совсем очевидны. Тем не менее, эти потенциальные риски не перевешивают очевидного преимущества программ массовой вакцинации против ГА с применением 1 дозы вакцины: возможности в краткие сроки взять под контроль заболеваемость ГА, а также экономической и логистической эффективности такого подхода.

Заключение

Программы массовой вакцинации против ГА, основанные на стандартной двухдозовой схеме иммунизации, давно доказали свою эффективность, способность вызывать длительный иммунитет, сохраняющийся не менее 15 лет, и привели к контролю за ГА во многих странах. Значительно меньше данных доступно об иммунологической и эпидемиологической эффективности программ массовой вакцинации против ГА с применением 1 дозы ИАВ. Данные последних лет, полученные в разных регионах мира, в том числе в России, подтверждают эффективность такой стратегии вакцинации против ГА как с точки зрения иммунологического ответа, так и с точки зрения влияния на уровни регистрируемой заболеваемости. Однако для оценки продолжительности защиты и необходимости ревакцинации на более позднем этапе жизни необходимы дальнейшие исследования по долгосрочной эффективности стратегий вакцинации с применением 1 дозы ИАВ, а также непрерывный надзор за ГА.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ | REFERENCES

1. Guo Y., Zhang L., Feng D., et al. The impact of universal live attenuated hepatitis A vaccines in Henan, China, 2005–2018. *Int. J. Infect. Dis*. 2020;93:163–7. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.02.001
2. Stuurman A.L., Marano C., Bunge E.M., et al. Impact of universal mass vaccination with monovalent inactivated hepatitis A vaccines — A systematic review. *Hum. Vaccin. Immunother*. 2017;13(3):724–36. DOI: https://doi.org/10.1080/21645515.2016.1242539
3. Lemon S.M., Ott J.J., Van Damme P., Shouval D. Type A viral hepatitis: A summary and update on the molecular virology, epidemiology, pathogenesis and prevention. *J. Hepatol*. 2017:S0168-8278(17)32278-X. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.08.034
4. Andani A., van Damme P., Bunge E.M., et al. One or two doses of hepatitis A vaccine in universal vaccination programs in children in 2020: A systematic review. *Vaccine*. 2022;40(2):196–205. DOI: https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.01.038
5. Theeten H., Van Herck K., Van Der Meeren O., et al. Long-term antibody persistence after vaccination with a 2-dose Havrix (inactivated hepatitis A vaccine): 20 years of observed data, and long-term model-based predictions. *Vaccine*. 2015;33(42):5723–7. DOI: https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.07.008
6. Espul C., Benedetti L., Cuello H., et al. Persistence of immunity from 1 year of age after one or two doses of hepatitis A vaccine given to children in Argentina. *Hepat. Med*. 2012;4:53–60. DOI: https://doi.org/10.2147/HMER.S33847
7. Im J.H., Woo H.T., Ha B., Jung J. Effectiveness of single-dose administration of inactivated hepatitis A virus vaccination in the Republic of Korea armed forces, 2013-2016. *J. Viral. Hepat*. 2020;27(5):537–9. https://doi.org/10.1111/jvh.13249
8. Souto F.J.D., de Brito W.I., Fontes C.J.F. Impact of the single-dose universal mass vaccination strategy against hepatitis A in Brazil. *Vaccine*. 2019;37(6):771–5. DOI: https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.12.054
9. Mikhailov M.I., Lopatukhina M.A., Asadi Mobarhan F.A., et al. Universal single-dose vaccination against hepatitis A in children in a region of high endemicity. *Vaccines (Basel)*. 2020;8(4):780. DOI: https://doi.org/10.3390/vaccines8040780
10. Schmidtke P., Habermehl P., Knuf M., et al. Cell mediated and antibody immune response to inactivated hepatitis A vaccine. *Vaccine*. 2005;23(44):5127–32. DOI: https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2005.06.022
11. Zamir C., Rishpon S., Zamir D., et al. 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. DOI: https://doi.org/10.1007/s100960100461
12. 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. DOI: https://doi.org/10.2310/7060.2004.17079
13. Mayorga Pérez O., Herzog C., Zellmeyer M., et al. Efficacy of virosome hepatitis A vaccine in young children in Nicaragua: randomized placebo-controlled trial. *J. Infect. Dis*. 2003;188(5):671–7. DOI: https://doi.org/10.1086/377309
14. Lolekha S., Pratuangtham S., Punpanich W., et al. Immunogenicity and safety of two doses of a paediatric hepatitis A vaccine in Thai children: comparison of three vaccination schedules. *J. Trop. Pediatr*. 2003;49(6):333–9. DOI: https://doi.org/10.1093/tropej/49.6.333
15. Bravo C., Mege L., Vigne C., Thollot Y. Clinical experience with the inactivated hepatitis A vaccine, Avaxim 80U Pediatric. *Expert. Rev. Vaccines*. 2019;18(3):209–23. DOI: https://doi.org/10.1080/14760584.2019.1580578
16. Herzog C., Van Herck K., Van Damme P. Hepatitis A vaccination and its immunological and epidemiological long-term effects – a review of the evidence. *Hum. Vaccin. Immunother*. 2021;17(5):1496–519. DOI: https://doi.org/10.1080/21645515.2020.1819742
17. Abadia I., Wong D., Rengifo A., et al. Eight years follow-up of the immune response in children after one or two doses of inactivated hepatitis A vaccine in Panama. In: *International Pediatric Association (IPA 2019) Congress – 17 to 21 March 2019*. Panama City, Panama; 2019.
18. Espul C., Benedetti L., Linares M., et al. Seven-year follow-up of the immune response after one or 2 doses of inactivated hepatitis A vaccine given at 1 year of age in the Mendoza Province of Argentina. *Hum. Vaccin. Immunother*. 2017;13(11):2707–12. DOI: https://doi.org/10.1080/21645515.2017.1358326
19. Vacchino M.N. Incidence of Hepatitis A in Argentina after vaccination. *J. Viral. Hepat.* 2008;15(Suppl. 2):47–50. DOI: https://doi.org/10.1111/j.1365-2893.2008.01029.x
20. Vizzotti C., González J., Rearte A., et al. Single-dose universal hepatitis A immunization in Argentina: low viral circulation and high persistence of protective antibodies up to 4 years. *J. Pediatric Infect. Dis. Soc*. 2015;4(4):e62–e67. DOI: https://doi.org/10.1093/jpids/piu068
21. Gentile A. The need for an evidence-based decision-making process with regard to control of hepatitis A. *J. Viral. Hepat*. 2008;15(Suppl. 2):16–21. DOI: https://doi.org/10.1111/j.1365-2893.2008.01023.x

22. WHO position paper on hepatitis A vaccines – June 2012. *Wkly Epidemiol. Rec*. 2012;87(28/29):261–76.
23. Urueña A., González J.E., Rearte A., et al. Single-dose universal hepatitis A immunization in one-year-old children in Argentina: High prevalence of protective antibodies up to 9 years after vaccination. *Pediatr. Infect. Dis. J*. 2016;35(12):1339–42. DOI: https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001322
24. Urueña A., Badano M.N., Baré P., et al. Humoral and cellular immune memory response 12 years following single dose vaccination against hepatitis A in Argentinian children. *Vaccine*. 2022;40(1):114–21. DOI: https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.11.037
25. de Brito W.I., de Oliveira R.M., Silva J., et al. Persistence of immunity against hepatitis A in Brazilian children vaccinated with a single dose of inactivated virus vaccine. *J. Viral. Hepat*. 2023;30(7):615–20. DOI: https://doi.org/10.1111/jvh.13819
26. Brito W.I., Alves-Junior E.R., Oliveira R.M., Souto F.J.D. Initial evaluation of universal immunization with a single dose against hepatitis A virus in Central Brazil. *Braz. J. Infect. Dis*. 2018;22(3):166–70. DOI: https://doi.org/10.1016/j.bjid.2018.04.001
27. Lopatukhina M.A., Kyuregyan K.K., Karlsen A.A., et al. The immunological and epidemiological effectiveness of pediatric single-dose vaccination against hepatitis A 9 to 11 years after its implementation in the Tyva Republic, the Russian Federation. *Vaccines (Basel)*. 2024;12(8):907. DOI: https://doi.org/10.3390/vaccines12080907
28. Raczniak G.A., Thomas T.K., Bulkow L.R., et al. Duration of protection against hepatitis A for the current two-dose vaccine compared to a three-dose vaccine schedule in children. *Vaccine*. 2013;31(17):2152–5. DOI: https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.02.048
29. Vizzotti C., González J., Gentile A., et al. Impact of the single-dose immunization strategy against hepatitis A in Argentina. *Pediatr. Infect. Dis. J*. 2014;33(1):84–8. DOI: https://doi.org/10.1097/INF.0000000000000042
30. Попова О.Е., Кюрегян К.К., Ильченко Л.Ю. и др. Эпидемиологический и молекулярно-биологический анализ причин подъема заболеваемости гепатитом А в Республике Тыва в 2008 году. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2010;(3):23–6. Popova O.E., Kiuregian K.K., Il'chenko L.Iu., et al. Epidemiological and molecular biological analysis of causes of rise of hepatitis A incidence in Republic of Tyva in 2008. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology.* 2010;(3):23–6.
31. Blanco Fernández M.D., Torres C., Riviello-López G., et al. Analysis of the circulation of hepatitis A virus in Argentina since vaccine introduction. *Clin. Microbiol. Infect.* 2012;18(12):E548–51. DOI: https://doi.org/10.1111/1469-0691.12034
32. Yanez L.A., Lucero N.S., Barril P.A., et al. Evidence of hepatitis A virus circulation in central Argentina: seroprevalence and environmental surveillance. *J. Clin. Virol*. 2014;59(1):38–43. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jcv.2013.11.005
33. Fantilli A., Cola G.D., Castro G., et al. Hepatitis A virus monitoring in wastewater: a complementary tool to clinical surveillance. *Water Res*. 2023;241:120102. DOI: https://doi.org/10.1016/j.watres.2023.120102
34. Jeong S.H., Lee H.S. Hepatitis A: clinical manifestations and management. *Intervirology*. 2010;53(1):15–9. DOI: https://doi.org/10.1159/000252779
35. Sabrià A., Gregori J., Garcia-Cehic D., et al. Evidence for positive selection of hepatitis A virus antigenic variants in vaccinated men-having-sex-with men patients: implications for immunization policies. *EBioMedicine*. 2019;39:348–57. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.11.023

Информация об авторах

Лопатухина Мария Александровна✉ — н. с. лаб. молекулярной эпидемиологии вирусных гепатитов ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия; н. с. лаб. вирусных гепатитов НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Россия, lopatukhina@cmd.su, https://orcid.org/0000-0001-6853-4154

Кюрегян Карен Каренович — д-р биол. наук, профессор РАН, зав. лаб. молекулярной эпидемиологии вирусных гепатитов ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия; в. н. с. лаб. вирусных гепатитов НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Россия; профессор каф. вирусологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, Москва, Россия, karen-kyuregyan@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-3599-117X

Михайлов Михаил Иванович — д-р мед. наук, акад. РАН, г. н. с. лаб. молекулярной эпидемиологии вирусных гепатитов ЦНИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия; зав. лаб. вирусных гепатитов НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Россия; профессор каф. эпидемиологии Белгородского государственного национального исследовательского университета, Белгород, Россия, michmich2@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-6636-6801

Участие авторов: *Лопатухина М.А.* — написание статьи, подготовка и оформление рисунков; *Кюрегян К.К.* — написание и редактирование статьи, создание и оформление рисунков; *Михайлов М.И.* — концепция, идея статьи, редактирование статьи. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям Международного комитета редакторов медицинских журналов, внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Статья поступила в редакцию 28.05.2025;
принята к публикации 30.07.2025;
опубликована online 11.08.2025

Information about the authors

Maria A. Lopatukhina✉ — researcher, Laboratory of molecular epidemiology of viral hepatitis, Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia; researcher, Laboratory of viral hepatitis, I.I. Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera, Moscow, Russia, lopatukhina@cmd.su, https://orcid.org/0000-0001-6853-4154

Karen K. Kyuregyan — Dr. Sci. (Biol.), Professor of the RAS, Head, Laboratory of molecular epidemiology of viral hepatitis, Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia; leading researcher at the Laboratory of viral hepatitis, I.I. Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera, Moscow, Russia, karen-kyuregyan@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-3599-117X

Mikhail I. Mikhailov — Dr. Sci. (Med,), Full Member of the RAS, chief researcher, Laboratory of molecular epidemiology of viral hepatitis, Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia; Head, Laboratory of viral hepatitis, I.I. Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera, Moscow, Russia; Professor, Department of epidemiology, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia, michmich2@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-6636-6801

Authors' contribution: *Lopatukhina M.A.* — writing of the article, preparing and designing the figures; *Kyuregyan K.K.* — writing and editing of the article, creating and designing the figures; *Mikhailov M.I.* — conceptualization, idea of the article, editing of the article. All authors confirm that they meet the International Committee of Medical Journal Editors criteria for authorship, made a substantial contribution to the conception of the article, acquisition, analysis, interpretation of data for the article, drafting and revising the article, final approval of the version to be published.

The article was submitted 28.05.2025;
accepted for publication 30.07.2025;
published online 11.08.2025