Государственное санитарно-эпидемиологическое нормирование
Российской Федерации

3.3.1. ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА

Иммунизация вакциной «Витагерпавак» (герпетическая культуральная инактивированная сухая) для профилактики рецидивов инфекции, обусловленной вирусами простого герпеса 1 и 2 типов

Методические рекомендации
МР 3.3.1.0002—10

Издание официальное

Москва • 2010

gost.e-ecolog.ru

Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

3.3.1. ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА

Иммунизация вакциной «Витагерпавак» (герпетическая культуральная инактивированная сухая) для профилактики рецидивов инфекции, обусловленной вирусами простого герпеса 1 и 2 типов

Методические рекомендации
МР 3.3.1.0002—10

ББК 51.9
И53

И53 **Иммунизация** вакциной «Витагерпавак» (герпетическая культуральная инактивированная сухая) для профилактики рецидивов инфекции, обусловленной вирусами простого герпеса 1 и 2 типов: Методические рекомендации.—М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2010.—12 с.

ISBN 978–5–7508–0940–0

1. Разработаны ГУ НИИ вирусологии им. Д. И. Ивановского РАМН (Д. К. Львов, И. Ф. Баринский, А. А. Лазаренко, Л. М. Алимбарова); ФГУН ГИСК им. Л. А. Тарасевича Роспотребнадзора (М. С. Воробьева, О. А. Бархалева); НИИ Глазных болезней РАМН (А. А. Каспаров); РУДН, кафедра кожных и венерических болезней (А. Л. Тишенко, Н. С. Сергеева); ГУ НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи РАМН (И. И. Самойленко).

2. Утверждены и введены в действие Руководителем Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации Г. Г. Онищенко 28 июня 2010 г.

3. Введены впервые.

ББК 51.9

Редакторы Е. В. Николаева, Л. С. Кучурова
Технический редактор А. А. Григорьев

Подписано в печать 16.09.10

Формат 60×88/16 Печ. л. 0,75
Тираж 200 экз. Заказ 67

Федеральная служба по надзору
в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека
127994, Москва, Вадковский пер. д. 18, стр. 5, 7

Оригинал-макет подготовлен к печати и тиражирован
отделом издательского обеспечения
Федерального центра гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора
117105, Москва, Варшавское ш., 19а

Отделение реализации, тел./факс 952-50-89

© **Роспотребнадзор, 2010**

© **Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2010**

Содержание

1. Область применения 4
2. Термины и сокращения 5
3. Общие положения 5
4. Характеристика инактивированной вакцины против герпеса 1 и 2 типов «Витагерпавак» 8
5. Иммуногенность 9
6. Показания к применению и стратегия вакцинации 10
7. Порядок проведения вакцинации 10
8. Противопоказания к применению специфической поливакцины «Витагерпавак» для профилактики рецидивов инфекции, обусловленной ВПГ 1 и 2 типов 11
9. Побочные реакции 11
10. Список литературы 12

УТВЕРЖДАЮ
Руководитель Федеральной службы
по надзору в сфере защиты прав
потребителей и благополучия человека,
Главный государственный
санитарный врач Российской Федерации

Г. Г. Онищенко

28 июня 2010 г.
Дата введения: с момента утверждения

3.3.1. ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА

Иммунизация вакциной «Витагерпавак» (герпетическая культуральная инактивированная сухая) для профилактики рецидивов инфекции, обусловленной вирусами простого герпеса 1 и 2 типов

Методические рекомендации
МР 3.3.1.0002—10

1. Область применения

В настоящем документе изложены современные представления об инфекции, обусловленной вирусами простого герпеса 1 и 2 типов, и дана характеристика инактивированной вакцины против герпеса 1 и 2 антигенных типов «Витагерпавак», полученных путем репродукции в культуре клеток Vero B для профилактики рецидивов хронической герпетической инфекции, представлен российский и международный опыт использования вакцины, даны медицинские показания и противопоказания к ее применению, побочные реакции на введение, а также порядок проведения вакцинации и ревакцинации этой вакциной.

Реализация положений методических рекомендаций направлена на усовершенствование профилактики рецидивов хронических форм заболеваний, обусловленных вирусом простого герпеса 1 и 2 типов.

Методические рекомендации предназначены для лечебно-профилактических учреждений независимо от организационно-правовых форм собственности и ведомственной принадлежности, осуществляющих в установленном порядке деятельность в области иммунопрофилактики инфекционных заболеваний, а также для учреждений, осуществляющих государственный санитарно-эпидемиологический надзор.

2. Термины и сокращения

ХГИ – хроническая герпетическая инфекция
ВПГ – вирус простого герпеса
РГИ – рецидивирующая герпетическая инфекция

3. Общие положения

Инфекция, обусловленная вирусами простого герпеса, является широко распространенным в мире заболеванием, 90,0 % населения планеты являются носителями вируса простого герпеса. По прогнозам Всемирного банка информации проблема герпетической инфекции на ближайшее будущее определяется как «...глобальная проблема человечества», это требует всестороннего изучения заболевания и поиска наиболее эффективных средств для профилактики и лечения этой инфекции.

Согласно данным ВОЗ, смертность от диссеминированных форм болезни, вызванной ВПГ, составляет 15,8 % от всех вирусных заболеваний и занимает 2-е место после показателя смертности от гриппа (35,8 %). Герпесвирусная этиология, обусловленная ВПГ-1 и ВПГ-2, прослеживается у 10 ,0% всех энцефалитов и 20,0 % менингоэнцефалитов на территории нашей страны. Летальность при энцефалитах герпетической этиологии составляет 80,0 %. В России число госпитализированных больных с диагнозом ВПГ ежегодно превышает 2,5 млн чел., а трудопотери исчисляются более 40 млрд руб. в год. К офтальмологам ежегодно обращаются свыше 500 тыс. больных с различными формами офтальмогерпеса и 60,0 % больных от общего числа поражений роговицы. Больные с хроническими поражениями кожных покровов, вызванных вирусами герпеса, а также больные с генитальным герпесом составляют более 10,0 % от всего населения России; в 2008 г. заболеваемость составила 18,1 на 100 тыс. населения.

Актуальность данной проблемы связана еще и с тем, что вирусы герпеса инициируют процессы атеросклероза; ассоциированы с онкологическими заболеваниями, неблагоприятно, порой фатально, действуют на течение беременности и родов, а также вызывают патологию у плода и новорожденных.

Имеются данные, что к 5-летнему возрасту около 60,0 % детей уже инфицировано вирусом герпеса, а к 15 годам – почти 90,0 % детей и подростков. Инфицированность и заболеваемость постоянно повышаются, опережая естественный прирост населения.

Источником заражения являются люди, инфицированные ВПГ, как с проявлениями болезни, так и без них. У зараженных людей ВПГ содержится в носоглоточной слизи, слезах, крови, моче, вагинальном секрете, сперме, менструальной крови, околоплодных водах.

ВПГ – это вирус сферической формы, состоящий из липопротеидов, белка, углеводов и ДНК. Внешняя оболочка защищает вирус от воздействия физических и химических факторов, участвует в прикреплении вируса к эпителиальной клетке человека. Из семейства герпес-вирусов выделяется более 100 вирусов герпеса, 8 из них являются возбудителями инфекций у человека, включая вирусы простого герпеса.

Хроническая герпетическая инфекция – иммунодефицитное заболевание с пожизненной персистенцией вируса в клетках нервных ганглиев с нарушением функции как вегетативной, так и ЦНС, характеризуется периодическими обострениями с появлением клинических признаков («герпетических пузырьков»), локализующихся на постоянных для каждого больного местах – «Locus minoris resistentiae». Герпетические пузырьки поражают слизистые оболочки уретры, влагалища, шейки матки, а также – слизистые оболочки полости рта, глаз, губ, гениталий, кожу, а при генерализации процесса – печень, мозг и другие органы. Высыпания в виде мелких (диаметром 0,1 см) напряженных пузырьков на отечном гиперемированном основании после инкубационного периода в 2—4 дня сопровождаются периодом нарастания местных клинических симптомов (покалывание, жжение), в отдельных случаях – общими клиническими симптомами (недомогание, слабость, повышение температуры). Очаг поражения без присоединения вторичной инфекции исчезает на 7—9 день бесследно.

Основные пути заражения:

1) контактный (через поцелуи, слюну);

2) воздушно-капельный (через общение и предметы обихода);

3) трансплацентарный (от матери к плоду);

4) половой (сексуальные контакты);

5) парентеральный (через инфицированные препараты крови и раневые герпетические поражения слизистой рта, глаз, гениталий, кожи).

ВПГ-1 вызывает поражение губ, носа, кожи, афтозный стоматит, кератоконъюнктивит, менингоэнцефалит. ВПГ-2 вызывает поражение гениталий, неонатальный герпес, диссеминированные формы. Заболевание протекает чаще в тяжелых формах, с ежемесячными обострениями.

Вакцина «Витагерпавак» (г. Москва) впервые разработана в России (в мировой практике подобного рода вакцин – нет) на перевиваемой линии клеток почек зеленой мартышки – Vero B, разрешенных ВОЗ в качестве субстрата для производства вирусных вакцин. Пятилетний опыт применения вакцины «Витагерпавак» на территории Российской Федерации выявил высокую эффективность специфической профилактики рецидивов ХГИ.

Результаты изучения противорецидивной терапии, проведенного за период от 3 до 5 лет у 3000 больных с часто рецидивирующими формами герпетической инфекции, показали, что рецидивы заболевания полностью прекратились у 1890 больных (63,0 %), стали возникать достаточно реже у 810 (27,0 %) и не изменилась частота рецидивов у 240 (8,0 %) больных (А. Л. Тищенко). На примере изучения герпетических кератитов, иридоциклитов и кератоиридоциклитов показано, что в расчете на 1 больного частота возникновения рецидивов заболевания снижается в 3,2 раза после проведения вакцинации (А. А. Каспаров).

На кафедре кожных и венерических болезней Азербайджанского медицинского университета (г. Баку) показано преимущество применения вакцины «Витагерпавак» (г. Москва) перед используемой в практике симптоматической терапией. У 61 больного генитальным герпесом с частотой рецидивов от 5 до 10 раз в год результаты вакцинации показали, что через 6 мес. 38 человек (62,3 %) прекратили лечение в связи с наступившим улучшением, у 20 человек (52,0 %) из них симптомы болезни полностью отсутствовали, у 18 человек (48,0 %) наблюдалось значительное улучшение. Длительность течения рецидивов уменьшилась в среднем с 8 дней до 2—3 дней, при этом рецидивы носили абортивный характер и выражались в снижении интенсивности субъективного и объективного симптомокомплекса продромального периода и периода вирусемии.

В исследованиях Л. А. Марченко (Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН), проведенных у 200 больных рецидивирующим генитальным герпесом (РГГ), уже через 6 мес. после вакцинации у 31,5 % заболевших наблюдалось значительное улучшение (увеличение межрецидивного периода в 3 раза – до 7 мес.), у 58,0 % улучшение (ремиссии увеличивались в 1,5—2 раза) и только у 10,5 % больных терапевтический эффект был мало выражен или отсутствовал. Из 200 больных 77 были обследованы через 2 г. после регулярной, дважды в год, вакцинации. При этом у 40 больных (52,0 %) клинические симптомы РГИ полностью отсутствовали. Подавляющее большинство из 200 больных прекратило лечение в связи с наступившим улучшением в результате вакцинации.

По данным Н. С. Потекаева и М. А. Самгина (кафедра кожных и венерических болезней Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова), после регулярного применения вакцины у 233 больных рецидивирующим генитальным герпесом наступало удлинение периодов ремиссии заболевания до 1—3 лет. 88 больных обследовались этими авторами через 5 лет после регулярной четырехлетней вакцинации: полное излечение наблюдалось у 42 чело-

век; значительное улучшение – у 24 человек, что соответствовало 75 % больных РГИ.

При внедрении вакцины «Витагерпавак» (г. Москва) в практику здравоохранения были проведены шифрованные клинические испытания по утвержденной Комитетом по этике «Программе государственных клинических испытаний лекарственного препарата «Витагерпавак», вакцина герпетическая культуральная инактивированная сухая». Далее изучались результаты вакцинации (О. А. Бархалева): внутрикожное введение вакцины не вызывало каких-либо выраженных общих или местных реакций, токсических проявлений и неблагоприятных побочных эффектов. После вакцинотерапии в течение 6 мес. у большинства больных отмечалось отсутствие клинических проявлений рецидивов ХГИ, отмечено увеличение длительности ремиссии, а также уменьшение длительности рецидивов.

Филогенетический анализ изменений генетических структур вирусов ВПГ-1 (штамм УС) и ВПГ-2 (штамм ВН), содержащихся в вакцине «Витагерпавак» (г. Москва), культивированных на клетках Vero B, показал максимальную схожесть последовательностей вирусов с последовательностями ВПГ из международной базы данных GenBank (Япония). Штаммы УС и ВН, адаптированные к линии клеток Vero B, имели меньше отличий от международных образцов, депонированных последовательностей референс-штаммов, чем штаммы, культивированные на других субстратах, в т. ч. ФЭК (М. М. Гараев, О. А. Бархалева). Максимальное сохранение генетической последовательности ДНК-вируса в вакцине «Витагерпавак» обеспечивает высокую специфическую активность вакцины.

4. Характеристика инактивированной вакцины против герпеса 1 и 2 типов «Витагерпавак»

Вакцина «Витагерпавак» (г. Москва) представляет собой лиофилизированный инактивированный антиген вируса простого герпеса 1 и 2 типов, выращенного на перевиваемой линии клеток Vero B. В состав вакцины также входит: стабилизатор – сахароза в конечной концентрации 75 мг/мл и желатоза в конечной концентрации 10 мг/мл, остаточный формальдегид (инактиватор вируса), не более 200 мкг/мл, следы антибиотика гентамицина сульфата, не более 40 мкг/мл.

Лиофилизированная вакцина представляет собой аморфную массу от желтого до розового цвета, гигроскопична. Выпускается во флаконах по 0,3 мл, предназначена для внутрикожного введения. Одна прививочная доза – 0,2 мл. В упаковке – 5 флаконов и

инструкция по применению. Срок годности – 2 г. Вакцина с истекшим сроком годности использованию не подлежит.

Транспортирование и хранение осуществляются в соответствии с санитарными правилами СП 3.3.2.1248—03 «Условия транспортирования и хранения медицинских иммунобиологических препаратов» при температуре от 2 до 8 °С.

При использовании вакцины следует руководствоваться инструкцией по ее применению.

5. Иммуногенность

Вакцинация хронически инфицированных ВПГ людей сопровождается усилением в 3—4 раза специфических реакций Т-клеточного иммунитета (реакции бласттрансформации лимфоцитов – РБТЛ), реакции задержки миграции лимфоцитов (РЗМЛ), тогда как высокий уровень В-клеточных реакций (титр антител, выявляемый в реакциях нейтрализации и связывания комплемента) остается неизменным. Усиление РБТЛ на антигены ВПГ сохранялось в течение 45 дней после курса внутрикожной вакцинации (5 инъекций).

Сравнительное изучение активности реакций Т-клеточного иммунитета у вакцинируемых показало усиление специфической Т-киллерной активности лимфоцитов. Вакцинация способствует стимуляции высокой активности NK-клеток и прекращению вирусемии.

Как непосредственно после вакцинации, так и в отдаленные сроки (6 месяцев после вакцинации) вирусемию у обследованных больных методом ПЦР не обнаруживали, а методом МФА – выявляли в лейкоцитах крови у 6 из 50 случаев.

У больных офтальмогерпесом проведение 2 курсов вакцинации в год способствовало повышению уровня IgA в слезной жидкости и не влияло на уровень специфических IgM и IgG в сыворотке крови.

Вакцина «Витагерпавак» (г. Москва, «ФИРМА «ВИТАФАРМА») уже при первой вакцинации дает значительный иммунокорригирующий эффект, снижая степень иммунных расстройств с 3-й и 2-й до 1-й степени. Через 6 мес. после вакцинации иммунные расстройства соответствуют 1-й степени.

Таким образом, проведенные многолетние клинико-вирусологические исследования по разработке и внедрению в практику инактивированной формалином дивакцины против ВПГ-1 и ВПГ-2 показали ее выраженную активность в профилактике рецидивов ХГИ, обусловленную активацией реакций клеточного иммунитета и специфической десенсибилизацией.

6. Показания к применению и стратегия вакцинации

Цель вакцинации – активация клеточного иммунитета, его иммунокоррекция и специфическая десенсибилизация организма.

Вакцинации подлежат:

– больные ХГИ (с клиническими проявлениями) и обострениями болезни (рецидивами) – чаще 3 раз в год;

– пожилые люди – на общих основаниях;

– ВИЧ-инфицированные пациенты в 1-й и 2-й стадии – до развития активной симптоматики СПИД.

Подбор пациентов и проведение вакцинации осуществляет лечащий врач, ответственный за проведение вакцинопрофилактики. Контроль за соблюдением условий вакцинации, а также транспортированием, хранением, учетом вакцины и возможных нежелательных реакций при проведении вакцинации возлагается на органы, осуществляющие государственный санитарно-эпидемиологический надзор.

7. Порядок проведения вакцинации

При организации и проведении вакцинации необходимо руководствоваться нормативными и методическими документами в сфере организации и проведения иммунопрофилактики инфекционных заболеваний, а также инструкцией по применению препарата (характеристика вакцины, способ и техника ее введения, медицинские противопоказания, побочные действия, условия хранения и транспортирования и т. д.).

Вакцинацию проводят в лечебных организациях (стационар, диспансер, поликлиника) под контролем врача. Вакцину применяют в стадии ремиссии, не ранее чем через 5 дней после полного исчезновения клинических проявлений герпетической инфекции; при офтальмогерпесе – не ранее чем через 1 мес.

Препарат вводят внутрикожно в область внутренней поверхности предплечья с помощью шприца в разовой дозе 0,2 мл (контроль – образование «лимонной корочки»).

Курс вакцинации при герпетической инфекции кожи и слизистых состоит из 5 инъекций, которые проводят с интервалом в 7 дней.

Больным с осложненной герпетической инфекцией (рецидивы – 1 и более раз в месяц) 2-ю и последующие инъекции повторяют с интервалом в 10 дней. Через 6 мес. проводят повторный курс вакцинации (5 инъекций).

Содержимое флакона растворяют в 0,3 мл растворителя (вода для инъекций приобретается в аптеке). Для этого растворитель с помощью шприца с иглой вносят во флакон с вакциной, который

затем встряхивают до полного растворения содержимого. Растворенный препарат должен представлять собой слегка опалесцирующую жидкость от бледно-желтоватого до розоватого цвета.

Опыт контролируемых клинико-лабораторных испытаний этой вакцины показал, что «Витагерпавак» (г. Москва) является активным, а в настоящее время – единственным эффективным средством профилактики рецидивов болезни.

8. Противопоказания к применению специфической поливакцины «Витагерпавак» для профилактики рецидивов инфекции, обусловленной ВПГ 1 и 2 типов

Противопоказаниями к применению вакцины «Витагерпавак» являются:

1) герпетическая инфекция в активной стадии (рецидив). Вакцинацию проводят не ранее чем через 5 дней с момента исчезновения клинических проявлений, при офтальмогерпесе – не ранее чем через 1 мес.;

2) острые инфекционные и неинфекционные заболевания;

3) хронические заболевания в стадии обострения или декомпенсации;

4) злокачественные новообразования;

5) беременность;

6) аллергия к гентамицину и другим антибиотикам группы аминогликозидов;

7) наличие активной симптоматики СПИД.

9. Побочные реакции

После введения вакцины в отдельных случаях могут развиваться местные и общие реакции.

Местная реакция: гиперемия кожи диаметром до 2 см в течение первых суток и слабое кратковременное жжение являются нормальной реакцией организма на введение препарата.

Общая реакция может выражаться в незначительном повышении температуры, слабости, проходящих без лечения.

При возникновении более выраженных местных и общих реакций или обострении основного процесса вакцинацию следует прекратить. Вакцинация может быть продолжена после полного исчезновения клинических проявлений общей реакции на введение вакцины.

Все случаи более выраженных местных и общих реакций у больного должны быть обследованы врачом и занесены в медицинскую документацию.

10. Список литературы

1. Баринский И. Ф., Шубладзе А. К., Каспаров А. А., Грибенюк С. В. Герпес, этиология, диагностика, лечение. М.: Медицина, 1986. 351 с.

2. Баринский И. Ф., Махмудов Ф. Р. Иммунопрофилактика рецидивирующего генитального герпеса инактивированной специфической вакциной «Витагерпавак» //Герпес. Баку: Азербайджанский медицинский университет, 2009.

3. Кузьмин В. Н. Современный взгляд на клиническое течение, диагностику и терапию генитального герпеса у женщин //Лечащий врач. 2009. № 3. С. 42—47.

4. Баринский И. Ф., Каспаров А. А., Лазаренко А. А., Алимбарова Л. М., Давыдова А. А. и соавт. Инактивированная вакцина против вирусов простого герпеса 1 и 2 типов как средство иммунокоррекции при хронической герпетической инфекции //ЖМЭИ, 1999. № 6. С. 98—102.

5. Баринский И. Ф., Карпович Л. Г., Губанова Е. И., Алимбарова Л. М. и соавт. Механизм лечебного эффекта герпетической поливакцины при хроническом офтальмогерпесе и герпесе гениталий //Вопросы вирусологии, 2000. Т. 45. № 1. С. 30—33.

6. Марченко Л. А. Генетический герпес у женщин (клиника, диагностика, лечение) //Materia Medica, 1996. № 2(10). С. 53—73.

7. Баринский И. Ф., Сидорович И. Г., Лазаренко А. А. и др. Способность полиоксидония повышать иммуногенность герпесвирусных вакцин //Иммунология 2001, № 2. С. 17—20.

8. Баринский И. Ф., Самойленко И. И., Зайцев А. В. Комплексный метод лечения хронической рецидивирующей герпетической инфекции //Российский журнал кожных и венерических болезней (герпес), 2006. № 1. С. 43—47.

9. Мартынов В. А. Герпетическая инфекция: Учебно-методическое пособие для студентов, интернов и врачей. Рязанский государственный мед. университет им. ак. И. П. Павлова. Рязань, 2008 г.

10. Barinsky I. F., Herpetic infection as a secondary immunodeficiency and ways of its correction //Sov. Med. Reviews, No. 5. 1993. P. 1—21.

11. Oxman M. N., Levin M. J., Jonson G. R., Strauss S. E. et al //N. Engl. J. Med., 2005. 352. P. 2271—2284.

12. Menior B., Longnecker R., Roisman B. //J. Inf., 1998. 158. P. 602—611.

13. Corey L. et al //JAMA, 1999. 282. P. 331—340

14. Stanberry L. R. et al //New Engl.J., J.Med., 2002. 347. P. 1652—

gost.e-ecolog.ru