Методы Оценки Программ Иммунизации Младенцев против Гепатита В

Сюзан Голдстейн, врач
Отдел Вирусных Гепатитов
Центр по Контролю и Профилактике Заболеваний, США

Зачем Нужно Проводить Оценку Программы Иммунизации против Гепатита В

- Доказать, что то что мы делаем - работает

  Иммунизация → Снижение смертности

- Повышать доверие населения к иммунизациям
- Пропагандировать обоснованные программы иммунизаций

Методы Оценки Программ Иммунизации против Гепатита В

- Исследования охвата иммунизации
- Серологические исследования
- Надзор за острым гепатитом В
- Надзор за смертностью в результате ВГВ

Оценка Программ Иммунизации против Гепатита В

Охват Иммунизации

Охват Иммунизации

Включить вакцины против гепатита В в:

- Плановое слежение за охватом иммунизации
- Специальные исследования охвата

Показатели Охвата Вакцинацией против Гепатита В

Показатель		Меры
ГепВ1	→	Начало серии
ГепВ1 (доза при рождении)	→	Перинатальный контроль
ГепВ3	→	Завершение серии
ГепВ3 vs. ГепВ1	→	Не завершившие серию
ГепВ3 vs. ДКС3	→	Сравнение завершения серии гепатита В с завершением серии устоявшейся вакцины

CDC

Недостатки Данных Охвата

- Не измеряет напрямую эффект вакцинации на уровень заболеваний и смертности от ВГВ
- При большом количестве вакцинированных эффективность вакцины может быть низкой
  - замороженные вакцины
  - неправильно введенные вакцины
- Данные о количестве введенных вакцин не всегда точные
- Может возникнуть необходимость в специальном исследовании

Специальные Исследования Охвата

- Исследование Охвата Иммунизации ВОЗ
  - 30 кластерное исследование
- Кластерное Исследование Множественных Показателей (MICS)
- Исследование Демографии и Показателей Здравоохранения (DHS)

Обсуждение

1. Опыт планового охвата
2. Опыт проведения специальных исследований
3. Используемые показатели

Оценка Программ Иммунизации против Гепатита В

Серологическое Исследование

Серологическое Исследование

Цель: Сравнить встречаемость серологических признаков инфекции среди данного населения до и после введения программы иммунизации

Необходимые условия:

Представительная Группа Населения + **Возможности Лаборатории** + **Показатели до начала иммунизации**

Популяционные Критерии для Серологического Исследования

- Распространенность в пределах страны различается по :
  - возрасту
  - полу
  - национальности
  - географическому положению
  - социально-экономическому статусу
  - группе риска
- Обобщение выводов о населении в целом на основе данных, полученных от исследуемой группы
- Необходима репрезентативная группа населения

Пример: Популяции для Серологических Исследований

В серологическом исследовании среди госпитализированных детей, распространенность HBsAg была 10%

- Будет ли эта группа представительной для общего населения детей?
- Какие другие группы можно использовать для серологических исследований?

Представительность Госпитализированных Детей для Серологических Исследований

Возможно, что госпитализированные дети в сравнении с общим населением детей вероятнее …..

Болели и были госпитализированы

↓

Получали терапевтические инъекции, ВВ, другие инвазивные медпроцедуры

↓

Подвергались нозокомиальной передаче ВГВ

↓

Инфекцированы ВГВ

Представительность Госпитализированных Детей для Серологических Исследований

Возможно, что госпитализированные дети в сравнении с общим населением детей вероятнее имеют …..

Высший социально экономический уровень

Лучший доступ к медицинскому обслуживанию

Вакцинацию против гепатита В

Меньшая вероятность заражения ВГВ

Сравнение Различных Групп Населения для Серологических Исследований

Население	Представительность	Трудности	Затраты
В стационаре	+/-	+	+
В амбулатории	++	++	++
В школе	+++	+++	+++
В обществе/ на дому	++++	++++	++++
Доноры крови	+/-	+	+
Беременные	+++/+	+	+

Источники Серологических Показателей до Начала Вакцинации

Исторические данные

- Опубликованные материалы: международные, региональные, медицинские журналы
- Неопубликованные материалы: диссертации
- Донорские пункты
- Специальные исследования проводимые МЗО, академическими институтами

Новые данные

- Могут собираться до/после начала иммунизации
- Нужно собирать данные среди различных возрастных групп

Возможности Лабораторий

Требования

- Инфраструктура для отбора, транспортировки и хранения образцов крови
- Лаборатория с опытом исследования гепатитной серологии

Маркеры инфекции

- **Анти-HBc:** хроническая инфекция или выздоровевшие
- **HBsAg:** хроническая инфекция
- Нельзя использовать анти-HBs как показатель инфекции после вакцинации

Когда Нужно Проводить Серологические Исследования?

- Через 2-5 лет после введения программы
  - влияние на перинатальную передачу и передачу в раннем детстве
- После этого проводить периодически
  - каждые 5-10 лет?
- Возможно возникнут обстоятельства требующие проведения исследования раньше или чаще :
  - изобретение новых вакцин
  - новая схема вакцинаций
  - введение дозы при рождении

CDC

Обсуждение

1. Опыт страны в проведении серологических исследований
2. Примеры протоколов исследования
3. Использование определенных («удобных») групп населения – применимо ли во всех странах?
4. Время проведения первого исследования
5. Необходимость и частота последующих исследований
6. Стоимость исследования
7. Лабораторное тестирование

Оценка Программы Иммунизации против Гепатита В

Надзор за Острым Гепатитом В

Использование Данных Надзора за Острыми Вирусными Гепатитами

- Определить заболеваемость острыми вирусными гепатитами
- Определить этиологию (A, B, C, D, E, другие)
- Определить факторы риска инфицирования
- Оценить эффективность профилактических программ, включая иммунизацию

Надзор за Острыми Заболеваниями для Оценки Эффективности Программ Иммунизации

- Для большинства детских болезней предотвратимых путем вакцинирования, исходом инфекции становится немедленное заболевание и летальность

Полио	→	острый вялый паралич
Корь	→	лихорадка и сыпь
Hib	→	менингит

- Эффективность программ вакцинации оценивается надзором за острыми заболеваниями
- Надзор за острыми заболеваниями гепатитом B более сложен

Острый Гепатит В

- В целом, большинство новых инфекций ВГВ случается среди младенцев и детей
- Заболевание острым гепатитом В в этой возрастной группе не характерно, но все же может встречаться

Возраст	Острый геп В	Хроническая инфекция
<1 года	<1%	90%
1-5 лет	5-15%	25-50%
>5 лет	20-50%	6-10%

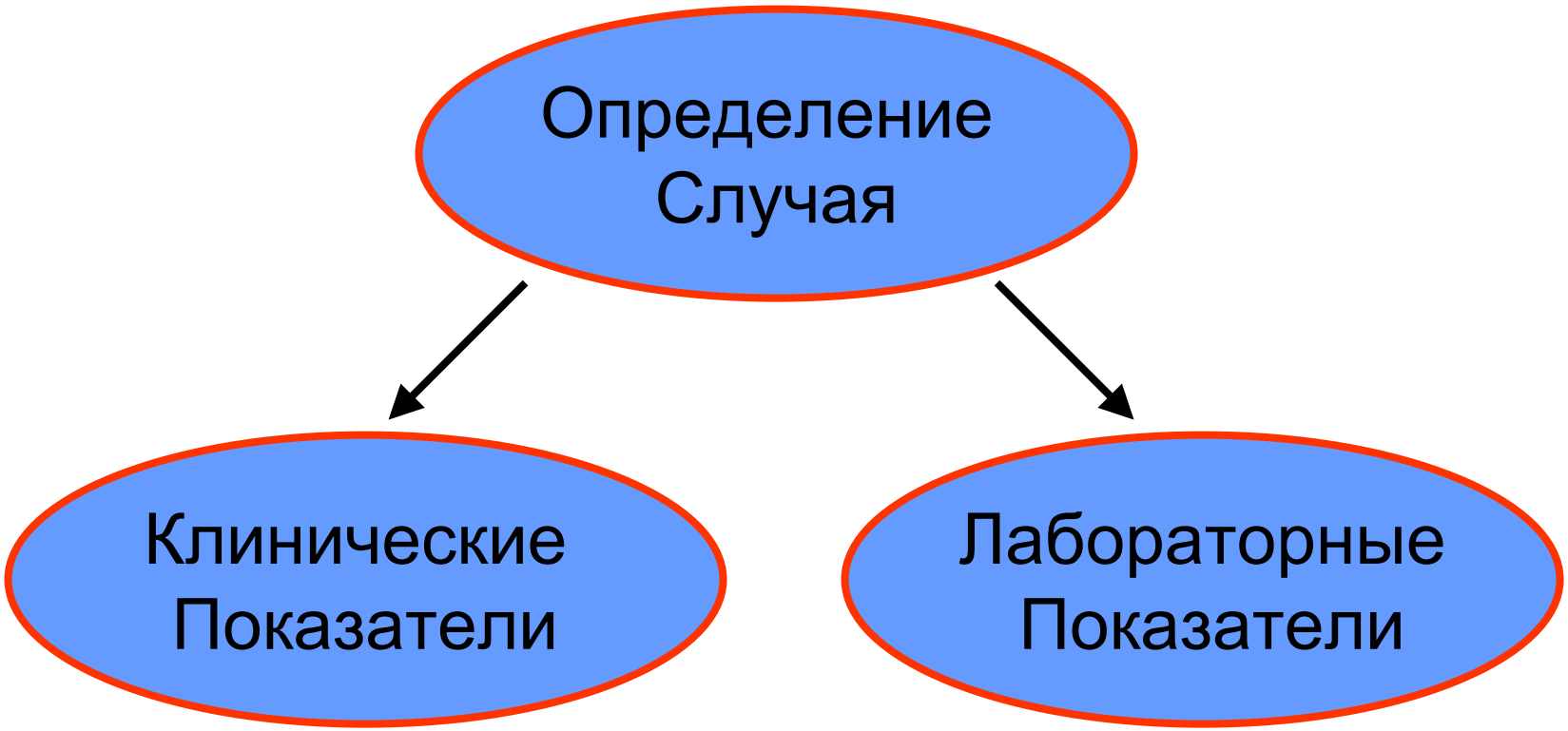
Осуществимость Проведения Надзора за Острыми Гепатитами

- Достаточное количество случаев среди детей
  - в большинстве стран ЦВЕ/ННГ/России
- Механизм выявления больных детей
  - В больницах vs. в населении в целом
- Лабораторные возможности
  - клиническая картина острых гепатитов всех этиологий одинакова
  - диагноз требует лабораторного подтверждения

Страны, Которые Проводят Надзор за Вирусными Гепатитами

- Румыния
- Молдова
- Кыргызстан
- Казахстан
- Другие?

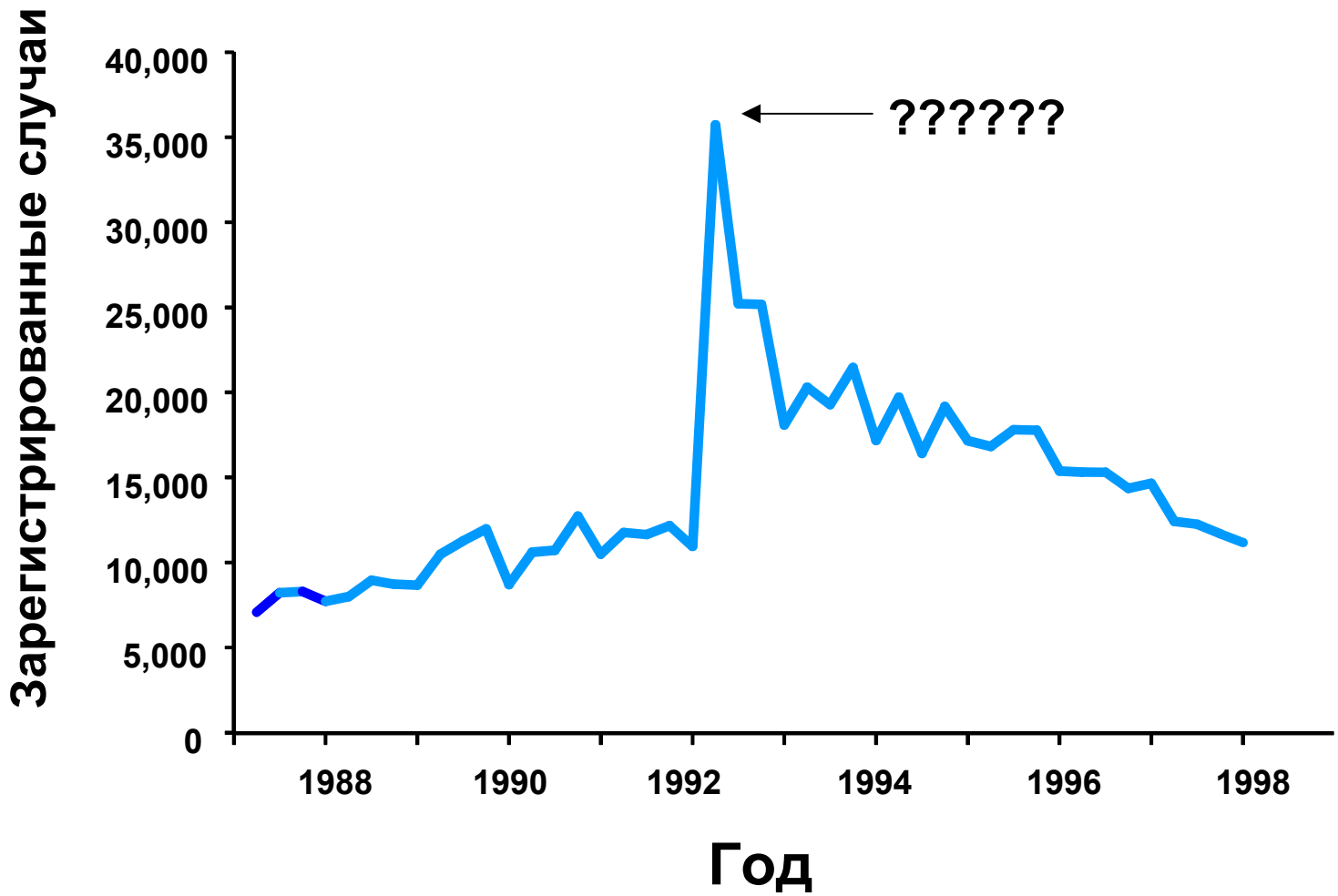
Определение Случая Острого Вирусного Гепатита



Одинаковы для всех видов острых вирусных гепатитов

Различные для каждого вида вирусных гепатитов

Число Зарегистрированных Случаев СПИДа в США (1987-1998)



Число Зарегистрированных Случаев СПИДа в США (1987-1998)

Определение Случая Острого Вирусного Гепатита, США

Клинические Показатели

Острое заболевание с четко определенной датой заболевания

И

Желтуха или повышенный уровень сывороточной аминотрансферазы (ALT)

Определение Случая Острого Вирусного Гепатита, США

Лабораторные Показатели

Гепатит А	IgM анти-HAV положительные
Гепатит В	IgM анти-HBc положительные **ИЛИ** HBsAg-положительные **И** IgM анти-HAV отрицательные (если сделаны анализы)
Гепатит С	ALT>7X ULN **И** IgM анти-HAV отрицательные **И** IgM анти-HBc или HBsAg отрицательные **И** анти-HCV положительные (RIBA, PCR)

О чем Нужно Помнить при Надзоре за Острыми Заболеваниями для Оценки Программы

Национальный или выборочный надзор

- Необходима представительная группа исследования
- Учесть региональные /этнические/ экономические различия

Непрерывный или периодический надзор

- Принимая во внимание затраты и материально-техническое обеспечение, периодический надзор может быть более осуществимым, чем постоянный

О чем Нужно Помнить при Надзоре за Острыми Заболеваниями для Оценки Программы

Возраст популяции под надзором

- Для оценки вакцинации младенцев – дети
- Использование данных надзора за другими возрастными группами:
  - Для оценки эффективности программ вакцинации старших возрастных групп - работники здравоохранения, наркоманы
  - Для определения этиологии (A, B, C, D, E, другие)
  - Для определения факторов риска инфицирования

Обсуждение

1. Национальный или выборочный надзор
2. Непрерывный или периодический надзор - периодический надзор более целесообразен?
3. Практические аспекты надзора
   a. Определение случая
   b. Как и кто определяет случаи?
   c. Кто интервьюирует больных?
   d. Алгоритм лабораторного тестирования
   e. Формы сбора данных
   f. Анализ данных – частота, компьютерные программы, отчеты, рекомендации месмтным властям/больницам

Оценка Программы Иммунизации против Гепатита В

Смертность в Результате ВГВ

Смертность в Результате Заболевания Печени

Определить Бремя Заболеваний

- Смертность в результате острых вирусных гепатитов
- Смертность в результате хронического заболевания печени
  - цирроз
  - гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК)

Определить Этиологию

- Пропорция смертельного исхода хронического заболевания печени в результате ВГВ, ВГС, Дельта, алкоголизма, других

Смертность в Результате ВГВ

- Оценить бремя заболеваний: смертность в результате острого гепатита В, цирроза и ГЦК
- Для оценки программы вакцинации младенцев
  - исход редко случается среди детей
  - нельзя использовать для определения непосредственного воздействия
  - лучше подходит для долговременной оценки
- Исключения:
  - распространенность HBsAg и HBeAg очень высокая
  - Дельта суперинфекция

Программа Иммунизации против Гепатита В, Тайвань

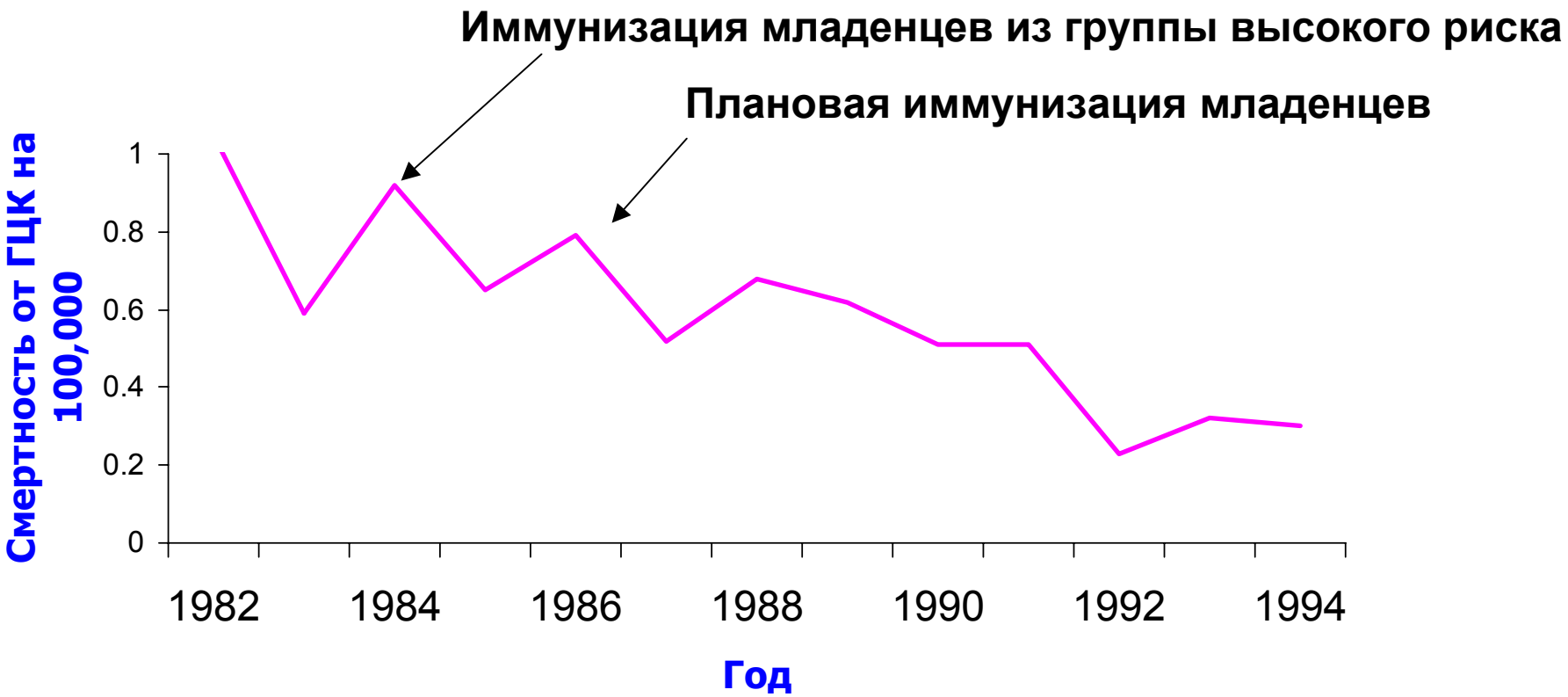
Год	Группа включенная в Программу
1984	Дети рожденные от матерей-носителей HBsAg
1986	Все младенцы (плановая иммунизация младенцев)
1987	Дети дошкольного возраста
1988	Ученики начальных классов
1989	Ученики средних классов
1990	Взрослые

Источник: Chang. NEJM 1997.

Исследование Смертности в Результате Гепатоцеллюлярной Карциномы (ГЦК) на Тайване

- ***Цель:*** Определить заболеваемость ГЦК среди детей от 6 до 14 лет до и после плановой иммунизации младенцев против гепатита В
- Источники данных
  - Национальный реестр раковых больных
  - Многоцентровое исследование детской ГЦК
  - Национальный реестр смертности

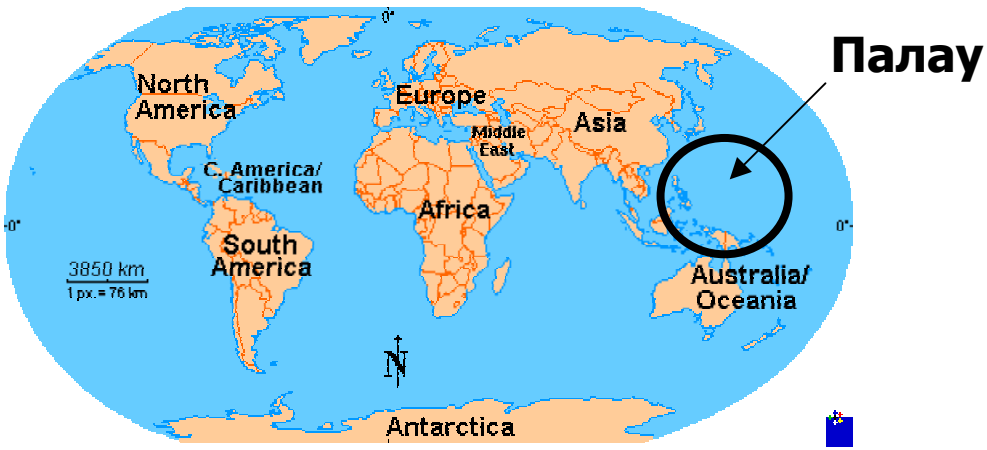
Смертность в Результате Гепатоцеллюлярной Карциномы Среди Детей от 6 до 14 Лет: Тайвань (1982-1994)



Источник: Chang. NEJM 1997.

Исследование Смертности в Результате Заболевания Печени, Палау

- Палау – острова в Тихом океане
- Распространенность HBsAg ~20%
- Считается, что заболевание печени является значительной причиной заболеваемости и смертности



Исследование Смертности в Результате Заболевания Печени, Палау

Цели

- Охарактеризовать смертельные случаи в результате острого и хронического заболевания печени
- Определить пропорцию смертей от заболевания печени, вызванных ВГВ

Методы

- Изучение свидетельств о смерти
- 1990-2002 (13 лет)
- Определение причины смерти по коду ICD-9 и письменному описанию
- Данные о серологических анализах на гепатит В из амбулаторных и больничных записей

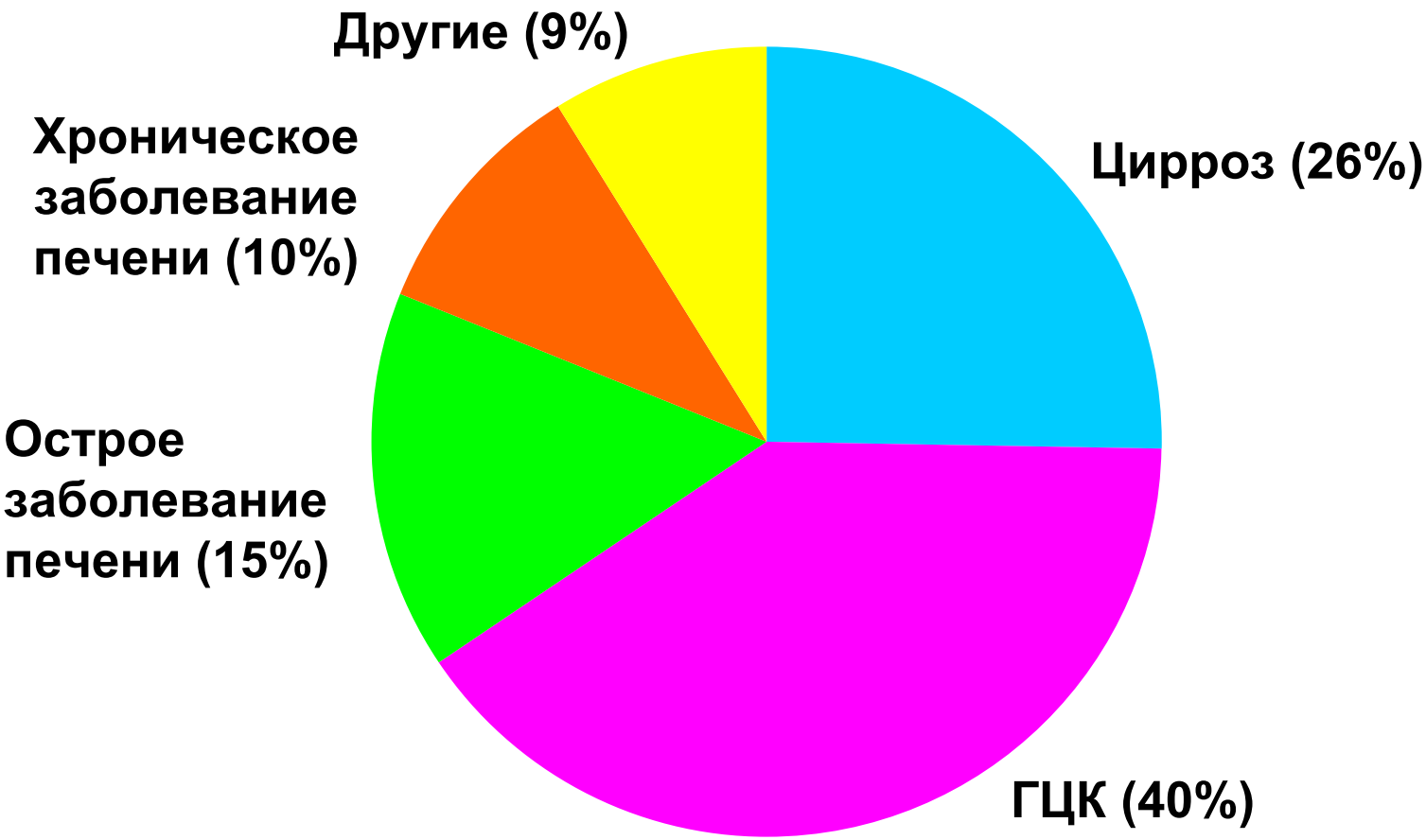
Смертность среди Взрослых, Палау, 1990-2002

	Общая	Болезни печени
Всего	1480	120
Среднее в год (пределы)	117 (97-133)	10 (3-13)

Всего, 8% смертей произошли в результате заболеваний печени

Источник: T Vogt, DVH, CDC

Классификация Смертей Вызванных Болезнями Печени, Палау, 1990-2002 (n=120)



Источник: T Vogt, DVH, CDC

Смертность от Цирроза и ГЦК, Палау и во Всем Мире

	Годовая Смертность на 100,000 Населения	
	Палау	В мире[2]
Цирроз[1]	17.4	14.3
ГЦК	19.4	11.4

[1] Для Палау, включает все смерти кодированные как цирроз, хронический гепатит, и ESLD
[2] Проект ВОЗ Бремя Болезней в Мире

Источник: T Vogt, DVH, CDC

Этиология Смертности от Заболеваний Печени, Палау, 1990-2002

Причина смерти	Наличие серологического анализа на ВГВ	Процент HBsAg+
Цирроз (n=31)	26	73%
ГЦК (n=48)	37	84%
Острые болезни печени (n=28)	11	73%
Хронические болезни печени[1] (n=12)	9	89%
Другие (n=11)	5	0%

[1] Кроме цирроза

Источник: T Vogt, DVH, CDC

Сбор Данных о Смертности в Результате ВГВ

Возможные источники данных

- Муниципальные записи об умерших
- Больничные записи об умерших
- Реестр раковых больных

О чем нужно помнить

- Представительность источников данных
- Метод диагностики (клинический, радиографический, гистологический)
- Проводилось ли вскрытие?
- Лабораторное подтверждение наличия HBsAg?

Обсуждение

1. Опыт страны в исследовании смертности
2. Наличие и качество заполнения свидетельств о смерти
3. Наличие и качество заполнения реестра раковых больных
4. Методы идентификации больных с хронической болезнью печени
    a. амбулаторных
    b. стационарных
    c. дифференциация этиологии: гепатит, алкоголь

Сравнение Методов Оценки Программ Иммунизации против Гепатита В

	Исследование Охвата	Серологич. Исследование	Надзор за Острыми Заболеваниями	Заболеваемость и Смертность
Осуществимость	+	+++	+++	+++
Затраты	+	+++	+++	++
Частота оценки	I*	I	I или C*	I или C
Эффективность программ				
краткосрочная	-	+++	+	+
долгосрочная	-	+++	+++	+++
Собранная информация	Данные охвата	Распространенность инфекции	Заболеваемость новая инфекция Информация о факторах риска	Заболеваемость хронические последствия

* I=периодический; C=непрерывный