

# Клиническая инфектология и паразитология

МЕЖДУНАРОДНЫЙ  
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ  
ЖУРНАЛ

4 (07) 2013

**Журнал зарегистрирован**  
Государственной регистрационной службой Украины  
(регистрационное свидетельство  
КВ № 18717-7517P)

**Учредители:**  
Национальный медицинский университет  
имени А.А. Богомольца (Украина)  
УП «Профессиональные издания» (Беларусь)

**Журнал зарегистрирован**  
Министерством информации Республики Беларусь.  
Свидетельство № 1619 от 19.04.2013 г.

**Учредитель:**  
УП «Профессиональные издания»

**Редакция в Беларуси**  
**Директор** Евтушенко Л.А.  
**Заместитель главного редактора** Супрон А.В.  
**Технический редактор** Каулькин С.В.  
220023 Минск, ул. Чернышевского, 10а/805, 612  
Тел.: (017) 280-01-12, 280-88-09, 385-65-08, 385-65-09  
www.recipe.by  
E-mail: info@recipe.by

**Редакция в Украине**  
ООО «Издательский дом «Профессиональные издания»  
**Директор** Ильина В.А.  
Тел.: (+38 067) 363-65-05  
E-mail: profidom@ukr.net

© «Клиническая инфектология и паразитология»  
При перепечатке материалов  
ссылка на журнал обязательна.  
Периодичность выхода – один раз в три месяца.

Тираж – 1500 экземпляров. Заказ  
Цена свободная.

**Отпечатано в типографии**

**Подписка в Украине:**  
индекс 68345 в каталоге ГП «Пресса»  
и через офис ООО «Издательский дом  
«Профессиональные издания».

По вопросам приобретения журнала в Беларуси  
обращаться в редакцию.

Электронная версия журнала доступна  
на сайтах издательства [www.recipe.by](http://www.recipe.by)  
и научной электронной библиотеки [www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru)

Ответственность за точность приведенных фактов,  
цитат, собственных имен и прочих сведений,  
а также за разглашение закрытой информации несут авторы.  
Редакция может публиковать статьи  
в порядке обсуждения,  
не разделяя точки зрения автора.

**Главный редактор** Голубовская О.А., д.м.н., Киев  
**Заместитель главного редактора** Шкурба А.В., д.м.н., Киев  
**Ответственный секретарь** Подолюк О.А., к.м.н., Киев  
E-mail: suinf@mail.ru

**Редационный совет:**  
**Председатель редакционного совета**  
**Москаленко В.Ф.**, ректор Национального медицинского  
университета имени А.А. Богомольца,  
вице-президент НАМН Украины, академик НАМН Украины,  
член-корр. НАПН Украины, профессор, д.м.н., Киев;

Андрейчин М.А., член-корр. НАМН Украины,  
проф., д.м.н., Тернополь;  
Бабак О.Я., член-корр. НАМН Украины, проф., д.м.н., Харьков;  
Бодня Е.И., проф., д.м.н., Харьков;  
Лумчер Ф.С., проф., д.м.н., Киев;  
Герасун Б.А., проф., д.м.н., Львов;  
Дикий Б.Н., проф., д.м.н., Ивано-Франковск;  
Дубинская Г.М., проф., д.м.н., Полтава;  
Дуйсенова А.К., проф., д.м.н., Алматы;  
Жаворонок С.В., проф., д.м.н., Минск;  
Зайцев И.А., проф., д.м.н., Донецк;  
Зинчук А.Н., проф., д.м.н., Львов;  
Каримов И.З., проф., д.м.н., Симферополь;  
Ключарева А.А., проф., д.м.н., Минск;  
Козько В.Н., проф., д.м.н., Харьков;  
Котенко О.Г., д.м.н., Киев;  
Майданик В.Г., академик НАМН Украины, проф., д.м.н., Киев;  
Мальов В.П., проф., д.м.н., Харьков;  
Мороз Л.В., проф., д.м.н., Винница;  
Петренко В.И., проф., д.м.н., Киев;  
Рябконов Е.В., проф., д.м.н., Запорожье;  
Семенов В.М., проф., д.м.н., Витебск;  
Сервецкий К.Л., проф., д.м.н., Одесса;  
Харченко Н.В., член-корр. НАМН Украины, проф., д.м.н., Киев;  
Широбоков В.П., академик НАН Украины,  
академик НАМН Украины, проф., д.м.н., Киев.  
Шостакович-Корецкая Л.Р. проф., д.м.н., Днепропетровск

**Редакционная коллегия:**  
Антоненко М.Ю., профессор, д.м.н., Киев;  
Данилов Д.Е., доцент, к.м.н., Минск;  
Дорошенко В.А., проф., д.м.н., Киев;  
Карпов И.А., проф., д.м.н., Минск;  
Крамарев С.А., проф., д.м.н., Киев;  
Красавцев Е.Л., доцент, к.м.н., Гомель;  
Колесникова И.П., проф., д.м.н., Киев;  
Корчинский Н.С., доцент, к.м.н., Киев;  
Митус Н.В., доцент, к.м.н., Киев;  
Нетьяженко В.З., член-корр. НАМН Украины, проф., д.м.н., Киев;  
Руденко А.А., проф., д.м.н., Киев;  
Свиницкий А.С., проф., д.м.н., Киев;  
Федорченко С.В., д.м.н., Киев;  
Хобзей Н.К., проф., д.м.н., Киев;  
Цыркунов В.М., проф., д.м.н., Гродно;  
Шестакова И.В., доцент, к.м.н., Киев;  
Яворовский А.П., член-корр. НАМН Украины, проф., д.м.н., Киев.

**Рецензируемое издание**  
Входит в Перечень научных изданий Республики Беларусь для  
опубликования результатов диссертационных исследований  
(решение коллегии ВАК от 27.06.2013, протокол № 15/3).

Научные статьи, опубликованные в журнале, засчитываются  
в Украине для соискания ученых степеней в соответствии  
с частью 1 п. 14 порядка присуждения ученых степеней и  
присвоения ученого звания старшего научного сотрудника,  
утв. Постановлением Кабинета Министров Украины  
от 07.03.2007 г. № 423

Голубовская О.А.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

Golubovska O.

Bogomolets National Medical University, Kiev, Ukraine

## Вакцинация против гепатита В пациентов онкогематологического профиля\*

Vaccination against hepatitis B for patients with  
oncohaematology profile

---

### Резюме

Пациенты с онкогематологическими заболеваниями относятся к категории особого риска инфицирования вирусом гепатита В. Присоединение гепатита В нередко приводит к необходимости прерывания лечения основного заболевания, увеличению перерывов между курсами полихимиотерапии. Частота инфицирования вирусом гепатита В у пациентов с онкогематологическими заболеваниями составляет, по данным разных авторов, 9,9–22,7%. После окончания лечения основного заболевания у ряда пациентов гепатит В приобретает тяжелое и злокачественное течение и заканчивается летальным исходом. Таких пациентов необходимо вакцинировать сразу после постановки диагноза.

**Ключевые слова:** группы риска, наверстывающая иммунизация, гепатит В, гемобластозы, вакцинопрофилактика, полихимиотерапия.

---

### Resume

Patients with oncohaematology diseases are the risk group of virus hepatitis B infecting. The basic disease treatment breaking, increase the period between courses of polychemical therapy is the result of virus hepatitis B infecting. The HBV infecting for patients with oncohaematology diseases of different authors data – 9,9–22,7%. After the treatment of basic disease the flow of hepatitis B for some patients is malignant and fatal outcome. These patients must be vaccinated after diagnosis verification.

**Keywords:** risk groups, hepatitis B, catch up vaccination, haemoblastoses, polychemical therapy.

---

По расчетам экспертов ВОЗ, более 2 млрд лиц в мире инфицированы вирусом гепатита В (ВГВ). Из них приблизительно 360 млн имеют хроническую инфекцию и подвержены риску развития тяжелого заболевания

---

\* Статья создана при поддержке ООО «ГлаксосмитКляйн Фармасьютикалс Украина».

и смертельного исхода, главным образом, от цирроза печени или гепатоцеллюлярного рака.

Используя математическое моделирование, в 2000 г. было рассчитано ежегодное число смертельных исходов в мире от заболеваний, связанных с ВГВ, оно составляло 600 тыс. [1].

Источником ВГВ является только человек. Вирус передается при нарушении целостности кожных покровов и слизистых оболочек, которые подвергаются воздействию инфицированной крови и других биологических жидкостей, в основном спермы и влагалищных выделений [1].

Результат инфицирования ВГВ зависит от возраста и включает:

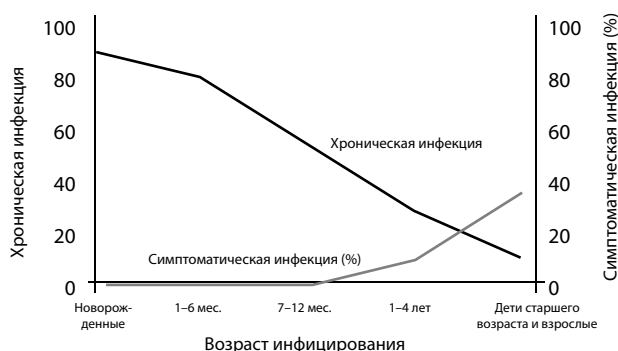
- бессимптомную инфекцию;
- острый гепатит В;
- хронический гепатит;
- цирроз печени;
- гепатоцеллюлярный рак.

Острый гепатит В встречается приблизительно в 1% случаев при перинатальном заражении, в 10% случаев инфицирования в детстве (в возрасте от 1 года до 5 лет) и в 30% случаев инфицирования в более позднем возрасте (старше 5 лет).

Из всех случаев острого гепатита 0,1–0,6% приходится на фульминантный гепатит, летальность при котором составляет приблизительно 70%.

Развитие хронической инфекции ВГВ обратно пропорционально возрасту и наблюдается приблизительно у 90% лиц, инфицированных в перинатальном периоде, у 30% лиц, инфицированных в детстве в возрасте до 6 лет, и менее 5% случаев наблюдается среди пациентов, инфицированных в более старшем возрасте (рис. 1) [3].

В районах со значительной распространенностью гепатита В ( $\geq 8\%$  населения HBsAg-позитивное) до 20% населения могут быть хроническими носителями инфекции. По серологическим данным, значительная распространенность хронической ВГВ-инфекции обнаруживается в странах Африки, к югу от Сахары, в Юго-Восточной Азии, в странах Восточного Средиземноморья, на островах южной и западной части Тихого океана, во внутренних регионах бассейна Амазонки и в некоторых районах Карибского бассейна.



**Рис. 1. Гепатит В: особенности клинического течения в зависимости от возраста**

В высокоэндемичных районах ВГВ чаще всего передается от матери к ребенку при рождении или заражение происходит в раннем детстве.

В умеренной степени хронический гепатит ( $\geq 2\%$ – $< 8\%$  населения HBsAg-позитивное) встречается в центральных и юго-западных районах Азии, в восточных и южных районах Европы, в Российской Федерации, Украине и в большинстве районов Центральной и Южной Америки.

В Австралии, Новой Зеландии, Северной и Западной Европе и Северной Америке распространенность хронической ВГВ-инфекции незначительна ( $< 2\%$  населения HBsAg-позитивное). В странах с низкой эндемичностью по ВГВ основными путями передачи инфекции являются сексуальные контакты и нестерильные иглы для инъекций, в особенности среди лиц, использующих инъекционные наркотики. Вместе с тем даже в районах с низкой эндемичностью на перинатальную передачу приходится 15% смертельных случаев, обусловливаемых ВГВ (рис. 2) (2).

Для элиминации передачи ВГВ всеобъемлющий подход должен решить проблемы инфекции, приобретенной в перинатальном периоде и в раннем детстве, а также в подростковом периоде и во взрослом возрасте.

Массовая иммунизация, начинающаяся при рождении, и другие успешные стратегии по вакцинации против гепатита В привели к значительному снижению передачи ВГВ во многих странах с исторически высокой эндемичностью. Это постепенно приведет к снижению заболеваемости хроническим гепатитом, циррозом печени и гепатоцеллюлярным раком, связанными с ВГВ.

На 2008 г. 177 стран включили вакцину против гепатита В в свои Национальные программы иммунизации детей грудного возраста. В 2008 г. 69% когорты новорожденных получили 3 дозы вакцины против гепатита В по сравнению с 2006 г., когда лишь 27% новорожденных в мире получили 1 дозу вакцины против гепатита В при рождении.

В Украине универсальная массовая вакцинация новорожденных проводится с 2002 г., что привело к значительному снижению количества случаев манифестного гепатита В среди детского населения (рис. 3) [4].

В качестве дополнения к массовой вакцинации детей раннего возраста в странах с промежуточной или низкой эндемичностью гепатита В следует предусматривать наверстывающую вакцинацию более старших возрастных групп и групп, подверженных риску в отношении инфи-

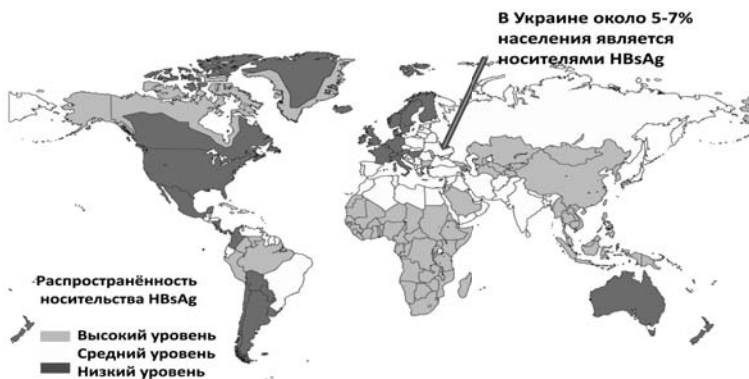


Рис. 2. Эпидемиология ВГВ



**Рис. 3. Заболеваемость детей острым ВГВ в Украине (на 100 тыс. детского населения)**

цирования ВГВ. В этих условиях значительная доля бремени болезней обусловлена инфекциями, приобретаемыми детьми старшего возраста, подростками и взрослыми [1].

Согласно приказу Министерства здравоохранения Украины № 595 от 16.09.2011 г. к группам риска, подлежащим обязательной вакцинации против гепатита В, относятся [5]:

- лица, которые нуждаются в длительных, многократных переливаниях донорской крови или ее препаратов;
- больные, которым планируется плановое оперативное вмешательство;
- пациенты с хронической патологией печени (инфекционного и неинфекционного генеза);
- лица, нуждающиеся в трансплантации органов и тканей;
- пациенты на гемодиализе.

Рекомендуется, чтобы также проходили вакцинацию следующие категории лиц:

- военнослужащие, сотрудники МВД, пожарные, персонал службы специального назначения (оперативные службы);
- персонал и пациенты закрытых учреждений (психиатрических учреждений);
- персонал и лица, которые находятся в местах лишения свободы;
- работники сферы услуг, которые контактируют с биологическими жидкостями организма человека;
- лица, которые употребляют внутривенные наркотические вещества;
- ВИЧ-инфицированные;
- лица с венерическими заболеваниями;
- лица, которые часто меняют сексуальных партнеров;
- женщины сферы сексуальных услуг;
- гомосексуалисты;
- больные хроническими и онкологическими заболеваниями;
- пациенты с хронической печеночной недостаточностью;
- лица, которые путешествуют в высокоэндемичные регионы по гепатиту В.

Единственно возможным способом снижения риска инфицирования ВГВ при проведении заместительной терапии у онкогематологических больных является специфическая иммунопрофилактика.

Пациенты с онкогематологическими заболеваниями относятся к категории особого риска инфицирования ВГВ, что обусловлено проведением агрессивной полихимиотерапии (ПХТ), сопровождающейся применением заместительной терапии препаратами крови. К постоянным факторам риска по инфицированию ВГВ у пациентов данной категории относятся: массивные гемотрансфузии, парентеральное введение большинства лекарственных средств, инвазивные методы исследования, оперативные вмешательства, тесный контакт с инфицированными пациентами. На практике заражение гепатитом В нередко приводит к необходимости прерывания лечения основного заболевания, увеличению перерывов между курсами ПХТ, что в свою очередь может вызвать прогрессирование основного заболевания (вплоть до летального исхода) и, как следствие, повышение частоты рецидивов, увеличение количества койко-дней, удорожание лечения [6–12].

Частота инфицирования ВГВ у пациентов с онкогематологическими заболеваниями составляет, по данным разных авторов, 9,9–22,7% [6–12]. Нарушение цитотоксической активности иммунокомпетентных клеток ведет к неполноценному иммунному ответу и персистенции вируса в организме, что в свою очередь способствует хронизации инфекционного процесса при гепатите В, а впоследствии приводит к развитию цирроза печени и гепатоцеллюлярного рака [8]. После окончания лечения основного заболевания у ряда пациентов гепатит В приобретает тяжелое и злокачественное течение и заканчивается летальным исходом. Не остается сомнений, что таких пациентов необходимо вакцинировать, и как можно раньше, сразу после постановки диагноза. Однако онкогематологические больные, получающие ПХТ, находятся в состоянии выраженной иммуносупрессии, в связи с чем иммунологическая и эпидемиологическая эффективность вакцинации против гепатита В данной категории пациентов может быть ниже, чем у здоровых лиц [9].

Представляет интерес исследование, проведенное в Гематологическом центре Главного военного клинического госпиталя имени академика Н.Н. Бурденко, целью которого было изучение наиболее оптимального режима дозирования и схемы введения рекомбинантной вакцины против гепатита В [10–12]. Пациенты с гемобластозами были разделены на 2 группы в зависимости от дозировки вводимой вакцины, которая была введена по ускоренной схеме – 0–7–21-й день, и группы контроля (n=40) с отсутствием в их крови маркеров инфицирования ВГВ, которым вакцинация не проводилась. 1-я группа (n=16) получила вакцину в дозе 20 мкг, 2-й группе (n=20) вакцина была введена в удвоенной дозе – 40 мкг.

Кроме того, для оценки распространенности маркеров гепатита В у пациентов данной категории был проведен ретроспективный анализ историй болезней за период с 1998 по 2006 г., по данным которого инфицирование ВГВ произошло у 30 из 303 обследованных онкогематологических пациентов, что составило 9,9% в общей структуре наблюдаемых больных. Возраст пациентов, инфицированных ВГВ, составлял от 17 до 67 лет (средний возраст  $33,5 \pm 7,3$  года).

В результате проведенного анализа историй болезни было установлено, что инфицирование ВГВ регистрировалось у больных в сроки от 2 до 32 мес. после начала лечения. Большая часть пациентов – 76,6% –

были инфицированы ВГВ в течение 1-го года после постановки гематологического диагноза и проведения индукционного курса ПХТ. У 16,6% ВГВ был диагностирован в течение 2-го года лечения, а у 10,0% – в течение 3-го года после проведения ПХТ (рис. 4).

При этом было установлено, что максимальное количество случаев инфицирования ВГВ онкогематологических больных приходится на 5, 6 и 8-й мес. от начала заболевания с пиком, приходящимся на 8-й мес. лечения. В это время инфицирование ВГВ было установлено у 20% пациентов. Второй пик инфицирования ВГВ пришелся на 11-й мес., в этот срок гепатит В был диагностирован у 10,0% больных, а третий пик – на 19-й и 23-й мес. после начала ПХТ (по 6,6% пациентов в течение каждого месяца соответственно).

Таким образом, большая часть пациентов была инфицирована в течение 1-го года после постановки гематологического диагноза и проведения индукционного курса ПХТ. При этом максимальное количество случаев инфицирования ВГВ приходится на 8-й мес. с момента диагностики гемобластоза, что объясняется максимально интенсивной ПХТ и наибольшей гемотрансфузионной нагрузкой в первые месяцы лечения с учетом инкубационного периода ВГВ в течение 40–180 дней.

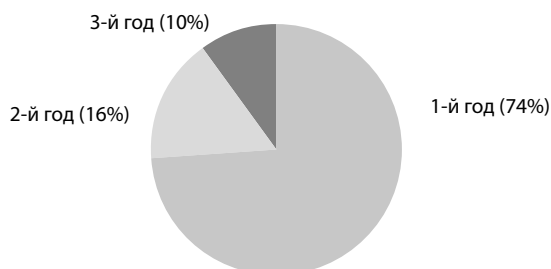
В исследовании была доказана 100%-я сероконверсия в обеих группах пациентов. Однако серопротективный уровень антител, определяемый на 4-й и 16-й нед. после проведения вакцинации, выработался у 75% пациентов 1-й группы и у 80% 2-й группы.

При изучении эпидемиологической эффективности специфической иммунопрофилактики гепатита В онкогематологических больных по схеме экстренной вакцинации (0–7–21-й день) в двух разных режимах дозирования было установлено, что за весь период наблюдений (1 год 4 мес.) среди пациентов, получивших законченный курс вакцинации, не было зарегистрировано ни одного случая заболевания ВГВ ни в манифестной, ни в безжелтушной формах. В то же время в контрольной группе, состоящей из 40 человек, были зарегистрированы 4 случая манифестного течения ВГВ.

Полученные данные показали, что коэффициент эффективности вакцинопрофилактики ВГВ онкогематологических больных составил 100%.

Реактогенность на введение вакцины, проявившаяся признаками местного воспаления, составила 2,7% (1 пациент из 36 вакцинированных).

В ходе исследования не было отмечено отрицательного влияния вакцинации против гепатита В на течение онкогематологического за-



**Рис. 4.** Распределение инфицированных ВГВ по годам лечения после ПХТ

болевания. Летальность в группе вакцинированных больных не имела достоверных различий с группой контроля.

## ■ ВЫВОДЫ

1. Пациенты онкогематологического профиля являются категорией высокого эпидемиологического риска инфицирования и заболевания гепатитом В, обусловленного применением массивной гемозаместительной терапии.
2. Инфицирование вирусом гепатита В у большей части пациентов происходит в течение 1-го года после постановки гематологического диагноза и проведения индукционного курса ПХТ.
3. Применение рекомбинантной вакцины против гепатита В по экстренной схеме (0–7–21-й день) в целях формирования специфического иммунитета у больных онкогематологического профиля характеризуется 100%-й сероконверсией, высоким уровнем серопротекции (75–80%) и низкой реактогенностью (2,7%).
4. Не отмечено отрицательного влияния вакцинации против гепатита В на течение онкогематологического заболевания.
5. Экстренная схема введения вакцины против гепатита В (0–7–21-й день) позволяет обеспечить эффективную эпидемиологическую защищенность 100% серонегативных онкогематологических больных, вакцинированных в самые ранние периоды заболевания.

---

## ■ ЛИТЕРАТУРА

1. Документ по позиции ВОЗ в отношении вакцин против гепатита В, 2009 (<http://www.who.int/immunization/documents/positionpapers/en/index.html>).
2. Mast, et al. MMWR Recomm Rep 2006; 55 (RR16): 1–25.
3. CDC, Hepatitis B, 2007.
4. Крамарев, С.А. Осторожно: гепатит В. 3 турботою про дитину, № 7 (16), 2010.
5. Приказ № 595 от 16.09.2011 г., МЗ Украины.
6. Мариевский, В.Ф. и др. Распространение гепатитов В и С в лечебно-профилактических учреждениях неинфекционного профиля // Гепатология. – 2009. – № 3 (5). – С. 56–67.
7. Мартынюк, Г.А. Эпидемиологическая и клиническая характеристика гепатита С на территории Северо-Западной Украины: автореф. дисс., 1997.
8. Предеина, Н.С. Иммунопрофилактика гепатита В у детей со злокачественными новообразованиями на фоне полихимиотерапии: автореф. дисс., 2004.
9. Осипова, М.А. Форсированная вакцинация против гепатита В детей с солидными злокачественными опухолями на фоне полихимиотерапии: автореф. дисс., 2007.
10. Ледин, Е.В, Акимкин, В.Г, Рукавицын, О.А, Скворцов, С.В. Иммунологическая и эпидемиологическая эффективность вакцинации против гепатита В больных онкогематологического профиля // Военно-медицинский журнал. – 2008. – № 5. – С. 65–66.
11. Акимкин, В.Г, Рукавицын, О.А, Ледин, Е.В, Скворцов, С.В. Характеристика инфицированности вирусом гепатита В больных с заболеваниями системы крови в условиях крупного стационара // Терапевтический архив. – 2007. – № 11. – С. 28–29.
12. Ледин, Е.В, Акимкин, В.Г, Рукавицын, О.А., Скворцов, С.В. Оценка влияния объема антигенной нагрузки на напряженность поствакцинального иммунитета против гепатита В у больных онкогематологического профиля // Военно-медицинский журнал. – 2008. – № 5 – С. 61–62.

Поступила в редакцию 17.12.2013 г.

Контакты:

e-mail: [suinf@mail.ru](mailto:suinf@mail.ru)