

3-4/2009

СУЧАСНІ ІНФЕКЦІЇ

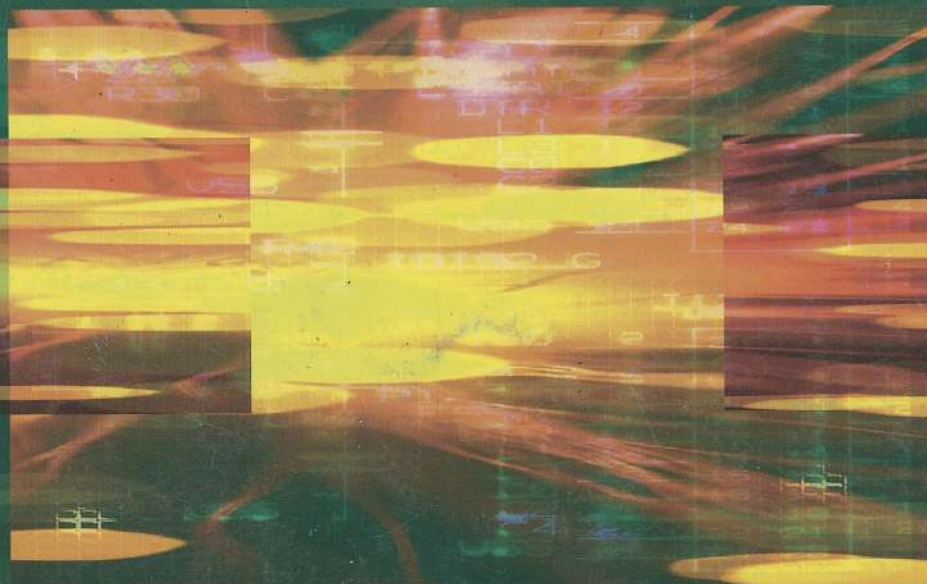
На допомогу практичному лікарю

МОЗ повідомляє

Оригінальні дослідження

Випадки з практики

Огляди, лекції



УДК:616.36-002-022.6:578.891]:616-022.1:615.371

ВАКЦИНАЦІЯ ПРИ НВВ-ІНФЕКЦІЇ: ОСОБЕННОСТИ, ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

А.В. ШКУРБА, О.А. ГОЛУБОВСКАЯ

*Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев**ключевые слова:***вирусный гепатит В, вакцинация, вакцины, профилактика**

Вирусный гепатит В (ВГВ) относится к числу повсеместно распространенных инфекционных заболеваний и является не меньшей проблемой, чем ВИЧ-инфекция. По распространенности ВГВ превосходит ВИЧ-инфекцию в тысячи раз [4]. Как и вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), вирус гепатита В (HBV) передается парентеральным, половым и вертикальным путями. Однако при этом HBV в 100 раз более контагиозен, чем ВИЧ. На начало 3-го тысячелетия во всем мире насчитывалось 350-400 млн людей, инфицированных HBV, а сейчас в мире около 4 млрд человек имели, так или иначе, контакт с этим вирусом. Ежегодно регистрируется около 50 млн больных только с острым ВГВ [5]. Распространенность этого вируса по земному шару неоднородна. Самый высокий уровень инфицированности характерен для популяций Азиатско-Тихоокеанского региона и стран Центральной Африки. Украина относится к государствам со средним уровнем зараженности, хотя этот показатель, к сожалению, высок. От одного до двух миллионов человек ежегодно гибнет как из-за развития фульминантного течения ВГВ с массивным гепатонекрозом, так и в результате более поздних повреждений печени, спровоцированных этим вирусом. У 5-10% взрослых после перенесенной острой инфекции развивается хронический ВГВ.

В случае его дальнейшего прогрессирования частота развития первичной гепатоцеллюлярной карциномы, цирроза печени и связанных с этим тяжелых осложнений достигает 80%. Дети, рожденные HBeAg-позитивными женщинами, имеют более чем 90% вероятность перинатального инфицирования [2]. Таким образом, существует крайняя необходимость эффективной профилактики этого заболевания, что было констатировано еще в 70-е годы мировым медицинским сообществом. Концепция профилактики ВГВ была тогда же разработана экспертами ВОЗ и предусматривает наличие адекватной специфической вакцинации.

Первые усилия создать вакцину против ВГВ были предприняты после наблюдения, описанного Полем Кругманом с соавторами еще в 1971 году, когда ими было обнаружено, что кровь хронических носителей вируса, подогретая в течение 1 минуты до 100 градусов, защищает от инфицирования здоровых. В соответствии с этим в 1982 году во Франции и США были созданы первые плазменные вакцины, приготовленные из плазмы носителей HBV. В настоящее время распространенность этих вакцин невелика в связи с высоким риском передачи с ними патогенных агентов (других гемоконтактных вирусов, вирионов, прионов).

Один из новых подходов связан с разработкой ДНК-вакцин, введенных в практику здравоохранения с 1985 года. При этом последовательность ДНК, кодирующая антиген возбудителя, вводится в бактериальную плазмиду. Затем ее культивируют, проверяют успешность экспрессии соответствующего гена и экстрагируют ДНК плазмид, которую после очистки можно ввести в организм. Преимуществом такого типа вакцин является полное отсутствие клеток крови в цикле производства, низкое содержание балластных веществ и стабильно точно измеряемое количество активного компонента, составляющего ядро вакцины. Такой подход оказался эффективным на животных моделях, правда, внутримышечное введение ДНК-вакцин человеку не привело к достаточному иммунному ответу. В связи с этим иммунологи рекомендовали чрескожный или внутрикожный путь введения. В настоящее время в ситуации с ВГВ созданы генно-инженерные вакцины на основе рекомбинантной ДНК, когда в генетический материал обычных пекарских дрожжей введен ген вируса гепатита В, отвечающий за продукцию HBsAg. Необходимо отметить тот факт, что пока из числа ДНК-вакцин устойчивый протективный иммунный ответ у человека вызвали лишь вакцины против ВГВ. Эффективность их, оценивая по результатам образования антител к HBsAg, довольно высока.

В качестве направления вакцинопрофилактики ВГВ в Украине, России и некоторых других странах была избрана стратегия, обозначаемая как "универсальная". Она призвана охватить несколько групп населения:

- всех новорожденных детей;
- подростков 14-16 лет, т.е. возраста наибольшего риска инфицирования гепатитом В, так как именно в это время появляется первый сексуальный опыт и часто осуществляется первый прием наркотиков;
- групп повышенного риска инфицирования (особенно медицинских работников).

Однако в некоторых странах Европы, в том числе таких, как Германия, Франция, Великобритания, Италия, Испания, Швеция, вакцинация против ВГВ проводится

только в группах риска и ни в коем случае не делается у новорожденных.

Благодаря использованию вакцин против ВГВ в странах Западной Европы, в США, в ряде стран Азии значительно уменьшились показатели заболеваемости (до 1,4 на 100 тыс. населения), снизились уровни носительства HBV в популяции (в 8-10 раз), а также частота формирования хронических форм и летальных исходов у больных с HBV-инфекцией [7]. К примеру, на Тайване после введения плановой вакцинации произошло снижение распространенности хронического ВГВ с 10 до 0,5%. По данным из Китая, после ведения иммунизации частота носительства HBsAg снизилась с 20,52 до 2,58 на 100 тыс. населения [6]. Реализация программ вакцинопрофилактики в некоторых регионах и городах России позволила добиться ощутимого снижения заболеваемости. Так, например, в Екатеринбурге, городе с населением более 1 млн человек, заболеваемость ВГВ снизилась с показателя 193,4 на 100 тыс. населения в 1999 году до показателя 20,1 в 2002 году [4]. За период проведения плановой вакцинации медработников по Киеву отмечено снижение заболеваемости ВГВ с 63,2 ‰ в 1998 году до 2,4 ‰ в 2005 году [3]. В целом по Украине отмечено снижение заболеваемости с 18,49 до 7,78 на 100 тыс. населения [1].

В нашей стране на 01.07 2009 года зарегистрированы Фармакологическим центром МЗ Украины такие вакцины против ВГВ:

- ЭНДЖЕРИКС™ В / ENGERIX™ В;
- ТВИНРИКС™ / TWINRIX™ (Вакцина для профилактики гепатитов А (инактивированная) и В (адсорбированная));
- Heberbiovac HB® Эбербиовак HB;
- БИОВАК-В;
- Вакцина для профилактики гепатита В производства ЗАТ "Харківське підприємство по виробництву імунобіологічних та лікарських препаратів "Біолік";
- Гепавакс-Ген® / Hepavax-Gene®;
- ПРОФИ ген В™ / PROFI gen B™.

В их аннотациях заявлено о возможности развития как побочных действий, так и вакцинальных реакций. В свою очередь такие реакции обозначаются как допустимые состояния на введение вакцин, не являющиеся патологическими или осложнениями. Раз-

личают общие и местные реакции. Общие реакции — подъем температуры до $38,5^{\circ}\text{C}$ (если отмечался подъем температуры до 40°C — дальнейшее введение вакцины противопоказано). Местные реакции — гиперемия или инфильтрат в месте инъекции, максимально до 5 см (если больше, вакцина в дальнейшем не используется). Вакцинация этими вакцинами противопоказана в случае аллергических реакций на пекарские дрожжи, при наличии заболеваний нервной системы, которые прогрессируют, гидроцефалии и гидроцефального синдрома в степени декомпенсации, эпилепсии, эпилептического синдрома с судорогами 2 раза в месяц и чаще, при наличии любого острого заболевания или обострения хронического. Кроме того, при введении этих вакцин могут быть реакции немедленного типа вплоть до анафилактического шока, в связи с чем необходим тщательный мониторинг за больным в течение 4 часов после введения.

А сама вакцинация против гепатита В в нашей стране регламентируется приказом МЗ Украины N48 от 03.02.2006 "Календарь профилактических прививок в Украине". Согласно разделу 1 "Вакцинация по возрасту" специфической вакцинной профилактики ВГВ подлежат все новорожденные, им вакцинация проводится моновалентной вакциной в 1-й день рождения, через 1 и 6 месяцев после рождения. Правда, если мать новорожденного не имеет в крови HBsAg, что документально подтверждено, то разрешается начать вакцинацию ребенка на протяжении первых месяцев жизни или же объединить с прививкой против коклюша, дифтерии, столбняка, полиомиелита. В случае объединенной иммунизации рекомендуются схемы: на 3-4-5-18 месяц жизни или на 3-4-9 месяц жизни.

Новорожденным с массой тела $<2000\text{ г}$, что родились от HBsAg-отрицательных матерей, вакцинация проводится при достижении ребенком 2000 г или при достижении возраста 1 месяц. Если новорожденный в тяжелом состоянии, иммунизацию ребенка следует проводить после его улучшения перед выпиской из больницы.

Если у матери новорожденного HBsAg обнаружен в крови, то ребенка прививают по схеме в 1-й день жизни, 1 и 6 месяцев. Первая доза вводится в первые 12 ча-

сов жизни ребенка независимо от массы тела. Вместе с вакцинацией, но не позднее 1-й недели жизни, в другой участок тела необходимо ввести специфический иммуноглобулин против гепатита В из расчета 40 МО/кг массы тела и не меньше 100 МО. Если масса новорожденного ребенка <2000 грамм, вакцинация проводится обязательно, но введенная доза вакцины не зачисляется как доза первичной иммунизации. При достижении таким ребенком возраста 1 месяца вакцинация должна быть проведена серией из трех доз вакцин 0-1-6 (0 — дата первого введения вакцины, минимальный интервал между первой и второй прививками — 1 месяц, второй и третьей прививками — 5 месяцев).

Если у матери новорожденного с позитивным HBsAg не определен HBV-статус, прививка ребенка проводится обязательно в первые 12 часов жизни с одновременным исследованием статуса матери на HBsAg. В случае получения положительного результата у матери профилактика гепатита В проводится, как в случае прививки новорожденного ребенка от HBsAg-позитивной матери.

Для вакцинации детей и взрослых вне календаря прививок против ВГВ рекомендовано использовать схему 0-1-6 месяцев. Не следует начинать серию вакцинации, если была пропущена доза, независимо от того, сколько времени прошло. Необходимо ввести дозы, которых не хватает по графику, с соблюдением минимальных интервалов.

В подразделе 1.2 оговорены вопросы организации вакцинации против ВГВ в случае прививания детей с нарушением календаря. Для них устанавливается интервал между введением доз вакцин не менее чем в 1 месяц. Особые условия установлены для ВИЧ-инфицированных детей и регламентируются подпунктом 1.3. Вакцинация разрешается при выясненном ВИЧ-статусе, при условии бессимптомного носительства или наличия не более чем II-й клинической стадии ВИЧ-инфекции и не более чем умеренной иммуносупрессии ($\text{CD4} + >15\%$).

Подраздел 2.2. этого приказа определяет схему вакцинации против ВГВ детей со злокачественными новообразованиями, а также детей, находящихся на гемодиализе,

и тех, кто получает многократные длительные переливания донорской крови или ее препаратов.

Раздел 3 приказа регламентирует порядок назначения прививок, которые проводятся на эндемичных и энзоотических территориях и по эпидемическим показаниям. Согласно ему подлежат вакцинации против ВГВ:

- медицинские работники, студенты средних и высших учебных заведений, которые профессионально имеют контакт с кровью, ее препаратами и осуществляют парентеральные манипуляции;
- лица, которые контактировали с больными ВГВ;
- реципиенты донорской крови и ее препаратов;
- дети в детских домах и домах ребенка;
- члены семей, в которых есть больные ВГВ, и носители этого вируса;
- пациенты с хроническими заболеваниями печени;
- пациенты, которые подлежат плановому оперативному вмешательству.

Кроме того, раздел 4 этого приказа предписывает проводить рекомендованные вакцинации против ВГВ:

- военнослужащим, сотрудникам МВД Украины, пожарникам, персоналу служб социального назначения (оперативные службы);
- персоналу и пациентам закрытых заведений (психиатрических учреждений, учреждений для удержания умственно отсталых лиц и т.п.);
- персоналу и лицам, которые находятся в заведениях выполнения наказаний;
- персоналу сферы услуг, которые по специфике своей профессиональной деятельности могут иметь контакт с биологическими жидкостями человека (парикмахеры, персонал салонов красоты, массажисты и т.п.), а также лицам, которые учатся этим специальностям;
- спортсменам;
- лицам, которые употребляют наркотические вещества внутривенно, ВИЧ-инфицированным, лицам с венерическими заболеваниями;
- лицам, которые часто меняют половых партнеров, проституткам, гомосексуалистам;

- молодым людям в возрасте 20-40 лет, в первую очередь женщинам;
- больным хроническими и онкологическими заболеваниями, хронической печеночной недостаточностью;
- лицам, которые путешествуют по регионам с высокой степенью эндемичности относительно ВГВ.

Большое значение для правильной вакцинации имеет соблюдение правил хранения и транспортировки вакцин, что определяет прилагаемый к приказу "Порядок обеспечения надлежащих условий хранения, транспортирование, прием и учета медицинских иммунобиологических препаратов в Украине".

Однако до настоящего времени показатели заболеваемости гепатитом В во многих странах остаются достаточно высокими. В эпидпроцесс ВГВ в городах вовлечены главным образом лица в возрасте 15-29 лет, среди которых распространение инфекции происходит в основном половым путем, а также при внутривенном введении наркотических препаратов, причем значение последнего пути в передаче HBV все более увеличивается. Накопление среди молодежи лиц с хроническими формами болезни, учитывая, что это и наиболее активная детородная группа населения, ведет к росту числа детей, инфицированных HBV с рождения. Такие дети пополняют ряды лиц, способных постоянно служить источниками инфекции, и являются мощным естественным резервуаром для сохранения HBV в природе. Но к настоящему времени накоплены обширные сведения о существенных различиях в частоте перинатального инфицирования HBV в регионах с разным уровнем носительства HBsAg и HBeAg. Так, в странах с высоким уровнем носительства HBsAg (до 20-25%) частота перинатальной передачи достигает 70-90%. Однако в странах с низким уровнем носительства HBsAg (до 2%) инфицирование детей от матерей с HBV-инфекцией происходит ощутимо реже. И так ли безопасно проведение массовых обязательных вакцинаций против ВГВ, насколько оправдана их масштабность в регионах с невысоким уровнем инфицированности, к которому относится и Украина, к каким последствиям это может привести в дальнейшем?

Несмотря на накопленные знания о ВГВ, многие научные проблемы изучения этого гепатита остаются нерешенными. К ним могут быть отнесены:

- Обнаружение мутантных форм HBV. В настоящее время их обнаружено более 150. Эти мутации затрагивают различные гены ВГВ. На сегодняшний день зарегистрировано огромное количество мутантов, которые не распознаются тест-системами, содержащими HBsAg-тест. Повышенный интерес к этой проблеме появился после идентификации мутантов так называемого "вакцинного бегства" у детей, рожденных HbeAg-позитивными женщинами и, несмотря на полный курс активно-пассивной профилактики, заболевших ВГВ. Интересно, что HBsAg и антиHBs циркулировали у этих детей одновременно (одномоментная циркуляция в организме человека этих маркеров является косвенным доказательством наличия у него преS/S мутантов). HBsAg-мутанты "вакцинного бегства" чаще всего существуют в виде составной части вирусных квази-видов. Первичные точечные мутации предоставляют возможность вирусу выйти из-под иммунологического контроля. Но последующие генерации мутантов отбираются как результат летальных иммунных реакций против первой генерации, следовательно, выживает и прогрессирует сильнейший. Таким образом, со временем антигенная структура вируса становится все запутанней и сложнее, следовательно, иммунной системе хозяина становится все трудней и трудней "отслеживать и уничтожать" HBV и избавляться от него посредством иммунологических реакций. Динамическое наблюдение на популяционном уровне установило, что происходит постепенное

вытеснение "дикого" штамма HBV штаммом вируса, обозначенным мутантным вирусом по "Pre-Core ДНК ВГВ". Нет четкого представления о возможности появления мутантных форм вируса, которые будут "ускользать" от антител, полученных в результате вакцинации сегодняшними вакцинами против ВГВ. Обнаружение в некоторых случаях мутантных штаммов HBV у больных с фульминантным ВГВ оставляет открытым вопрос о их роли в возникновении этих случаев ВГВ, которые в большинстве случаев заканчиваются смертью больного. Вновь образованные штаммы способны как к горизонтальному, так и к вертикальному распространению, а также к размножению.

- Наличие случаев реактивации ВГВ у лиц, переболевших ранее этим гепатитом с выработкой анти-HBs при последующей ситуации развития иммунодефицитного состояния (например, онкологического заболевания), привлекло внимание к данной проблеме. Установлено, что у части лиц, выздоровевших от ВГВ, в гепатоцитах сохраняется интегрированная ДНК HBV.
- Чрезвычайно интересным и во многом нерешенным остается вопрос о "HBsAg-негативном ВГВ". Известно, что у некоторых пациентов ВГВ протекает без наличия HBsAg, что затрудняет диагностику этого заболевания.

Таким образом, вакцинация против ВГВ имеет громадное значение для мировой системы медицины, является перспективным направлением, но требует при этом осторожного и взвешенного подхода к проведению вакцинации в определенных географических регионах, определению категорий вакцинируемых, противопоказаний.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Білошицька, Н. Програма імунопрофілактики — задля захисту населення від інфекційних хвороб [Текст] / Наталія Білошицька // Ваше здоров'я. — 2005. — № 13 (788) 31.03 — 06.04.
2. Гураль, А.А. Вакцинопрофілактика гепатита В в Україні: проблеми і перспективи [Текст] / А.А. Гураль, В.Р. Шагинян // Український медичний часопис. — 2005. — №3. — С.39-46.
3. Курпіта, В.І. Ефективність вакцинації медичного персоналу проти гепатиту В [Текст] / В.І. Курпіта // Сучасні інфекції. — 2004. — №2. — С. 31-35.
4. Малахов, А. Б. Вакцинопрофілактика гепатита В [Текст] Лечащий врач. — 2006. — №9. — Режим доступа: <http://www.lvrach.ru/doc-tore/2006/09/4534324/>.
5. Andre F., Coates T., Wilson R., Patrick G., Watson V. Meta-analysis of published clinical

studies on two yeast-derived hepatitis B vaccines to determine attainable seroprotection rates. — Antiviral therapy. — 2000. — 5 (Suppl. 1). — B45.

6. Kao J.H., Chen D.S. Global control of hepatitis B virus. — Lancet Infect. dis. — 2002. — № 2(7). — P. 395-403.

7. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment and current and emerging prevention and control measures — J. Viral. Hepat. — 2004 — № 11(2). — P. 97-107.

УДК:616.36-002-022.6:578.891]:616-022.1:615.371

А.В. Шкурба, О.А. Голубовська

**ВАКЦИНАЦІЯ ПРИ НВВ-ІНФЕКЦІЇ:
ОСОБЛИВОСТІ, ПРОБЛЕМИ
ТА ПЕРСПЕКТИВИ**

У роботі обговорено історію та сучасний стан вакцинопрофілактики при вірусному гепатиті В. Охарактеризовані сучасні вакцини, їхні переваги та недоліки, результати, які досягнуті в світі при їх застосуванні. Наведені особливості вакцинації проти гепатиту В в Україні.

UDC: 616.36-002-022.6:578.891]:616-022.1:615.371

A. Shkurba, O. Golubovska

**VACCINATION FOR HBV-INFECTION:
FEATURES, PROBLEMS
AND PROSPECTS**

The paper discussed the history and current state of vaccination prevention for viral hepatitis B. characterizes modern vaccines, their advantages and disadvantages, the results achieved in the world with their application. The following features of hepatitis B vaccination in Ukraine.