

УДК 616.36-002.2-022.7:578.891]-084-085.37

Голубовская О.А.¹, Высоцкая О.И.¹, Заплотная А.А.¹, Винницкая Е.В.¹, Высоцкий В.И.¹, Левченко Е.А.²

¹ Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

² Центр общественного здоровья МЗ Украины, Киев, Украина

Golubovskaya O.¹, Vysotskaya O.¹, Zaplotna A.¹, Vinnytska O.¹, Vysotskyi V.¹, Levchenko E.²

¹ Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

² Public Health Center of the MOH of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Иммунпрофилактика вирусных гепатитов. Современное состояние проблемы

Immune Prophylaxis of Viral Hepatitis: Current State of Problem

Резюме

В статье рассмотрены некоторые вопросы эпидемиологии вирусных гепатитов, частота хронизации и летальных исходов при острых и хронических формах заболевания. Представлен анализ существующих вакцин и иммуноглобулинов для пассивной иммунизации, проанализированы проблемы создания новых вакцин. Обсуждены показания к вакцинации у населения и в группах риска.

Ключевые слова: вирусные гепатиты, эпидемиология, вакцинация, профилактика, вакцина.

Abstract

The article discusses some questions of the epidemiology of viral hepatitis, the indications for vaccination. An analysis of existing vaccines and immunoglobulins for passive immunization is presented, problems of vaccine development are analyzed.

Keywords: viral hepatitis, epidemiology, vaccination, prophylaxis, vaccine.

Вирусные гепатиты с их тенденцией к эпидемическому и пандемическому распространению ежегодно поражают миллионы людей во всем мире, уносят большое число человеческих жизней и наносят существенный, в том числе и экономический, ущерб системам здравоохранения многих стран. На их долю приходится примерно 1,4 миллиона летальных случаев ежегодно как в следствие острых фульминантных форм заболевания, так и в результате продвинутых стадий хронических вирусных заболеваний печени, таких как цирроз печени с декомпенсацией и гепатоцеллюлярная карцинома, что сопоставимо с показателями смертности от ВИЧ-инфекции и туберкулеза. Из этого числа примерно 47% смертельных случаев вызвано вирусом гепатита В (ВГВ), 48% – вирусом гепатита С (ВГС), а остальные 5% – вирусами гепатитов А и Е (ВГА и ВГЕ). Вирусные гепатиты все чаще становятся причиной смерти людей, живущих с ВИЧ-инфекцией, так как сочетанное

поражение печени несколькими вирусами приводит к более быстрому формированию цирроза печени, что при наличии современной высокоэффективной антиретровирусной терапии может укорачивать продолжительность жизни последних. На сегодняшний день около 2,9 миллиона пациентов с ВИЧ-инфекцией ко-инфицированы вирусом гепатита С, а 2,6 миллиона – вирусом гепатита В [7].

По самым скромным подсчетам в настоящее время в мире около 240 миллионов человек имеют различные формы хронической ВГВ-инфекции и 130–150 миллионов человек инфицированы ВГС. Согласно имеющимся прогнозам, при сохранении данной тенденции число людей, живущих с вирусом гепатита В, в ближайшие 40–50 лет сохранится на таком же высоком уровне, при этом в период с 2015 по 2030 год от исходов и последствий этого заболевания ожидается гибель 20 миллионов человек. Число людей, живущих с вирусом гепатита С, в настоящее время фактически увеличивается, несмотря на наличие эффективных методов лечения, что, наиболее вероятно, объясняется возрастающим уровнем диагностики ВГС в различных группах населения.

Учитывая распространенность вирусных гепатитов и серьезные социально-экономические проблемы, которые они способны индуцировать, становится понятной целесообразность их специфической профилактики. На сегодняшний день существует пять возбудителей вирусного гепатита с доказанной гепатотропной активностью (А, В, С, D и E), которые отличаются друг от друга ареалом распространения, путями передачи, разными группами восприимчивого к ним населения и исходами заболевания. Поэтому каждая страна, создавая национальную стратегию по борьбе с вирусными гепатитами, исходит из региональных особенностей и потребностей, а также экономических возможностей государства. Для создания эффективных мер борьбы с вирусными гепатитами ВОЗ разработала глобальную стратегию сектора здравоохранения по вирусному гепатиту до 2030 года. Данная стратегия рассматривает пять основных направлений по снижению заболеваемости и смертности от вирусных гепатитов: вакцинацию, профилактику вертикальной передачи, обеспечение безопасности парентеральных и хирургических вмешательств, переливаний препаратов крови, снижение вреда для потребителей инъекционных наркотиков и этиотропное лечение [8].

В рамках данной статьи будет рассмотрено современное состояние иммунопрофилактики вирусных гепатитов.

Вирусный гепатит В имеет повсеместное распространение, и значимость этого заболевания трудно переоценить. К сожалению, существующие современные противовирусные препараты не продемонстрировали высокую эффективность в лечении и достижении полной элиминации вируса при хроническом ВГВ, поэтому вакцинация при этом заболевании имеет первостепенное значение.

Первые вакцины против гепатита В содержали HBsAg, полученный из плазмы крови, и использовались для вакцинации с 1982 года. Рекомбинантные вакцины против гепатита В, содержащие полученный из дрожжей HBsAg, заменили полученные из плазмы вакцины в Соединенных Штатах к концу 1980-х годов. Активной субстанцией рекомбинантных вакцин является HBsAg, который получают на дрожжевых клетках или клетках животного происхождения, в которые с помощью плазмид

вводится ген HBsAg (или гены HBsAg/пре-HBsAg). Трансформированные таким образом клетки выращиваются в больших сосудах, и получаемый HBsAg самостоятельно собирается в сферические частицы, которые представляют собой высокоиммуногенную детерминанту. Рекомбинантные частицы отличаются от естественных только гликозированием HBsAg. После очистки с помощью биохимических и биофизических методов разделения от компонентов клеток хозяина добавляются квасцы (в некоторых случаях тимеросал). Вакцины против гепатита В, рекомендованные для использования в Соединенных Штатах, содержат 10–40 мкг белка HBsAg/мл и не содержат тимеросал в качестве консерванта. FDA лицензировало несколько вакцин, в том числе комбинированных, против гепатита В, рекомендованных для взрослых и детей. Вакцина не содержит живой вирус и поэтому безопасна даже для людей с ослабленным иммунитетом.

Подтверждением эффективности плановой иммунизации против ВГВ, целенаправленно осуществляемой в США и Северной Европе, является резкое снижение частоты случаев острого вирусного гепатита В в этих регионах.

Плановая иммунизация детей в США проводится с 1994 года, хотя некоторые родители возражают против вакцинации своих новорожденных малышей от заболевания, которое, как они ошибочно считают, распространяется только в результате половых контактов или внутривенного употребления наркотиков.

Тем не менее кроме традиционного полового и парентерального механизма передачи при ВГВ большое значение имеет перинатальное инфицирование. Наличие ВГВ-инфекции у беременной женщины представляет серьезный риск для ее ребенка при рождении. Без постконтактной иммунопрофилактики примерно у 40% детей, рожденных от ВГВ-инфицированных матерей в Соединенных Штатах, может развиться хроническая ВГВ-инфекция, и примерно четверть из них в итоге умрет от хронического заболевания печени. Поэтому профилактика перинатальной передачи является неотъемлемой частью национальной стратегии по ликвидации гепатита В в Соединенных Штатах.

Наиболее актуальным развитие перинатального инфицирования остается в Юго-Восточной Азии, где только в 2015 году зарегистрировано около 197 640 перинатальных инфекций ВГВ, большинство из них произошло в Индии (62%), Бангладеш (24%) и Мьянме (8%). Мьянма имела самый высокий уровень перинатальных хронических ВГВ-инфекций – 16 на 1000 живорождений. В 2016 году Техническая консультативная группа по иммунизации в регионе Юго-Восточной Азии (SEAR) одобрила региональную задачу по снижению распространенности поверхностного антигена гепатита В (HBsAg) среди детей в возрасте до 5 лет к 2020 году. Предотвращение ВГВ-инфекции проводится с помощью вакцины против гепатита В (НерВ-BD), вводимой при рождении и дополнительно два–три раза в дальнейшем. Вакцинация в этом регионе проводится с 1992 года, и региональный охват тремя дозами вакцины против ВГВ увеличился с 9% в 2011 году до 34% в 2015 году, а предполагаемый уровень HBsAg у 5-летних детей составил 1,1% с вариабельностью в разных странах, среди которых наибольшую распространенность HBsAg имели Мьянма (3,8%), Тимор-Лешти (2,7%),

Индонезия (1,8%) и Индия (1%). В течение 1992–2015 гг. таким образом вакцинация предотвратила приблизительно 16 миллионов случаев хронической ВГВ-инфекции и 2,6 миллиона связанных с ними смертей. Несмотря на значительный прогресс в борьбе с ВГВ, SEAR говорит о необходимости политической приверженности делу ликвидации ВГВ в регионе и рассмотрению дополнительных стратегий, таких как содействие рождению в медицинских учреждениях, введение универсальной дозы при рождении, развитие тесной координации между секторами здравоохранения и использование альтернативных методов доставки вакцин для улучшения покрытия вакциной HerV-BD с последующим контролем и достижением устранения ВГВ.

В США и странах Европы предупреждение перинатальной передачи ВГВ основывается на выявлении HbsAg у беременных женщин и предоставлении вакцины и иммуноглобулина против гепатита В родившимся от них детям в течение 12–24 часов после рождения.

ВОЗ рекомендует, чтобы все дети грудного возраста получали вакцину против гепатита В как можно скорее после рождения, предпочтительно в течение 24 часов. Доза, предоставляемая при рождении, должна дополняться двумя или тремя последующими введениями для завершения серии вакцинации. В большинстве случаев оптимальным считается один из следующих двух вариантов:

- трехдозовая схема вакцинации против гепатита В, при которой первая доза (моновалентной вакцины) предоставляется при рождении, а вторая и третья дозы (моновалентной или комбинированной вакцины) предоставляются одновременно с первой и третьей дозами вакцины против коклюша, дифтерии и столбняка (КДС);
- четырехдозовая схема, при которой за первой дозой моновалентной вакцины, предоставляемой при рождении, следуют 3 дозы моновалентной или комбинированной вакцины, обычно предоставляемые вместе с другими вакцинами в рамках регулярной иммунизации детей.

Вакцины против гепатита существуют в виде моновакцины или в комбинации с другими вакцинами, включая АКДС, вакцину против гемфильной b-инфекции, против гепатита А и инактивированную вакцину против полиомиелита. Иммунные ответы и безопасность этих комбинаций сравнимы с таковыми в случае введения этих вакцин отдельно [12, 13]. Моновакцинами, рекомендованными для использования в Соединенных Штатах, являются Engerix-B (GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Бельгия) и Recombivax HB (Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, New Jersey), которые применяются для вакцинации, начиная с рождения. Следует помнить, что при иммунизации против гепатита В при рождении должна использоваться только моновакцина [14]. Примером комбинированных вакцин могут быть Pediarix (GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Бельгия), используемая для вакцинации людей в возрасте от 6 недель до 6 лет и содержащая HbsAg и рекомбинантные анатоксины дифтерии и столбняка, адсорбированный бесклеточный антиген коклюша и инактивированный полиовирус, и Twinrix (GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Бельгия), используемая для вакцинации лиц в возрасте ≥ 18 лет и содержащая рекомбинантный HBsAg и инактивированный вирус гепатита А. Вакцина Comvax (Merck & Co., Inc., Whitehouse

Station, New Jersey), которая ранее использовалась для вакцинации людей в возрасте от 6 недель до 15 месяцев и содержала рекомбинантную HBsAg и конъюгатную вакцину Haemophilus b, не используется с 1 января 2015 года, хотя прекращение использования Comvax в США не связывают с какими-либо проблемами безопасности продукции или производственными проблемами. Вакцины против гепатита В, доступные на международном рынке, иммунологически считаются сравнимыми и могут заменять друг друга [14].

После проведения полной серии вакцинации у более чем 95% детей грудного возраста, детей других возрастных групп и молодых людей вырабатываются защитные уровни антител. Защита сохраняется на протяжении по меньшей мере 20 лет и, вполне вероятно, всю жизнь. Поэтому ВОЗ не рекомендует проводить ревакцинацию людей, завершивших трехдозовую схему вакцинации [15].

В 2018 году FDA одобрило еще одну рекомбинантную вакцину (Heplisav-B), принципиальным отличием которой является кратность введения – всего две дозы с интервалом в 1 месяц. Это является огромным преимуществом, так как при оценке эффективности вакцинации по трехкратной схеме выявлено, что только 13% людей, которые получают первую дозу вакцины, завершают конечную дозу [16]. Единственным минусом новой вакцины является тот факт, что она может использоваться только у лиц старше 18 лет.

Все невакцинированные ранее дети и подростки в возрасте до 18 лет должны получить вакцину, если они живут в странах с низкой или средней эндемичностью по ВГВ. Также необходимо вакцинировать людей из групп высокого риска, проживающих в этих странах. Это следующие группы людей:

- люди, которым часто требуется переливание продуктов крови, пациенты на гемодиализе, реципиенты после трансплантации солидных органов;
- заключенные в тюрьмах;
- потребители инъекционных наркотиков;
- члены семей и сексуальные партнеры людей с хронической ВГВ-инфекцией;
- люди, имеющие многочисленных сексуальных партнеров;
- работники здравоохранения и другие люди, которые могут контактировать с препаратами крови на работе;
- люди, совершающие поездки в эндемичные районы и не завершившие серию вакцинации против гепатита В [15].

В случаях экстренной профилактики используется иммуноглобулин против гепатита В (HBIG), который получают из плазмы иммунных доноров с высокой концентрацией анти-HBs. В США для использования лицензированы два HBIG: HepaGam B (Cangene Corporation, Виннипег, Канада) и Nabi-HB (Biotest Pharmaceuticals Corporation, Бока-Ратон, Флорида), при производстве которых все объединенные образцы донорской крови тестируют на ВИЧ, ВГВ, ВГС, а также на нуклеиновые кислоты вируса гепатита А и парвовируса В19. Производственный процесс состоит из двух этапов, направленных на инактивацию вирусов в конечном продукте HBIG, что обеспечивает полную его безопасность: этап растворения и инактивации вирусов с оболочкой, а затем этап фильтрации

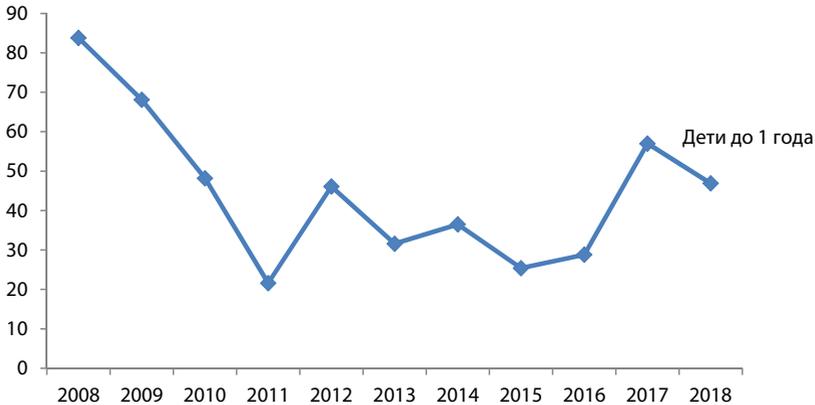
и удаления вирусных частиц в зависимости от их размера. Продукты HBIG, лицензированные для использования в Соединенных Штатах, не содержат консервантов и предназначены только для однократного использования (US Food and Drug Administration. Licensed biological products with supporting documents. Silver Spring, MD: US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration; 2017. <https://www.fda.gov/biologicsbloodvaccines/ucm133705.htm>).

Иммуноглобулин против гепатита В широко используется и в европейских странах, но на Украине он, к сожалению, не зарегистрирован, что в сочетании с низким уровнем иммунизации против ВГВ не позволяет обеспечить эффективную профилактику в группах населения, требующих постконтактной пассивной иммунизации. К ним относятся лица, имевшие контакты через слизистые оболочки или кожу с HBsAg-положительной кровью или биологическими жидкостями организма, например, при профессиональной деятельности; лица, имевшие незащищенный половой контакт с HBsAg-положительным партнером, и пациенты после трансплантации печени для защиты от возможности повторного заражения вирусом гепатита В на фоне выраженного иммунодефицита [14, 17]. Безусловно, наличие завершенной вакцинации от ВГВ защищает профессиональные группы риска (медицинские работники, пожарные, полиция) от возможности инфицирования при контакте с HBsAg-положительной кровью и необходимость введения HBIG в этих случаях не рассматривается.

Особенно актуальным является введение иммуноглобулина против гепатита В новорожденным от матерей с наличием HBsAg, HBeAg или ДНК ВГВ в крови, так как HBIG является обязательным компонентом симультанной вакцинации, включающей одновременное назначение вакцины против ВГВ. Введение HBIG обеспечивает в этом случае защиту новорожденного до периода появления у него собственных антител. Иммунопрофилактика иммуноглобулином против гепатита В проводится в первые часы после рождения с последующим введением моновакцины против ВГВ в первые 12 часов жизни.

На Украине на основе действующего приказа МОЗ Украины от 16.09.2011 № 595 «Про порядок проведення профілактичних щеплень в Україні та контроль якості й обігу медичних імунобіологічних препаратів» вакцинация против ВГВ включена в календарь прививок и проводится новорожденным уже в роддоме, где они получают первую дозу, и две последующие – через 1 и 6 месяцев от первого введения – в поликлинике [18]. Динамика количества детей до 1 года, которые были охвачены трехкратной вакцинацией (% от планируемого охвата вакцинации), представлена на рисунке. Как видно из графика, на Украине наблюдается недостаточное количество детей, вакцинированных в течение первого года жизни от гепатита В. Это связано, с одной стороны, с определенными антивакцинальными движениями, с другой стороны – с отсутствием бесперебойной поставки вакцин и фактическим отсутствием ее на местах.

Действующим приказом МОЗ рекомендована вакцинация против ВГВ в определенных группах риска, к которым относят медицинских работников; военнослужащих, сотрудников МВД Украины и персонал служб специального назначения; пациентов и сотрудников закрытых



Данные Центра общественного здоровья. Динамика количества детей до 1 года, которые были вакцинированы трехкратно (% от планируемого охвата вакцинации)

учреждений; лиц, пребывающих в местах лишения свободы; персонал сферы услуг, который по специфике своей профессиональной деятельности может иметь контакт с биологическими жидкостями человека (парикмахеры, персонал салонов красоты, массажисты, а также лица, которые обучают данным специальностям); лиц, употребляющих наркотические вещества внутривенно, ВИЧ-инфицированных; пациентов с венерическими заболеваниями; мужчин и женщин, которые оказывают сексуальные услуги или имеют множество половых партнеров; пациентов с хроническими и онкологическими заболеваниями, с хронической печеночной недостаточностью и даже лиц, которые путешествуют в регионы с высокой эндемичностью по гепатиту В. Однако охват вакцинацией в этих группах минимальный, он ограничивается в том числе и частыми проблемами по бесперебойной поставке вакцин, зачастую обеспечивается за счет пациентов, желающих получить вакцинацию за свой счет. К сожалению, данные по охвату вакцинацией против гепатита В других групп населения, кроме новорожденных, не представлены.

Вирусный гепатит D встречается преимущественно в Средиземноморском регионе Европы и Турции, в Южной Америке (бассейн Амазонки), на Среднем и Ближнем Востоке, в Центральной и Северной Азии (Вьетнам, Монголия, Пакистан, Япония и Тайвань, Китай), на островах Тихого океана (Кирибати, Науру) и в Гренландии. Вирус гепатита D (ВГD) представляет собой РНК-содержащий вирус-сателлит, обязательным условием для репликации которого является наличие вируса гепатита В, поверхностные белки которого он использует для упаковки собственного генома. На сегодняшний день известно 4 генотипа вируса гепатита D, которые встречаются в разных регионах и отличаются особенностями и тяжестью клинического течения. Но в любом случае существуют две основные модели развития болезни: ко-инфекция при одновременном заражении вирусами гепатитов В и D или суперинфекция при наложении вируса гепатита D на хронический ВГВ. При такой комбинации заболевание протекает более тяжело с высоким риском и скоростью

развития цирроза печени и частотой гепатоцеллюлярной карциномы. ВГD имеет такие же механизмы передачи, как и гепатит В, поэтому наибольшее распространение этого вируса регистрируется среди инъекционных потребителей наркотиков и достигает в этой популяции 70%. По данным ВОЗ, не менее 5% всех людей с хронической ВГВ-инфекцией также инфицированы ВГD. Другими словами, во всем мире число инфицированных ВГD составляет 15–20 млн человек [1]. Хотя это только приблизительная цифра, поскольку многие страны не ведут учета распространенности гепатита D.

Адекватной противовирусной терапии гепатита D нет, и использование интерферонов, как и нуклеозидных аналогов, созданных для лечения ВГВ, успехом не увенчалось. Большие надежды возлагают на проходящий в настоящее время II фазу клинических исследований препарат Myrcludex B, блокирующий проникновение ВГВ и ВГD в клетку [19]. Пока же на сегодняшний день единственным способом предотвращения инфекции ВГD является вакцинация против гепатита В. С 1980 г. в мире наблюдается снижение общего числа случаев гепатита D. Эта тенденция связана с информированностью и изменением образа жизни пациентов из групп риска, тестированием образцов крови, но главным образом, с успехами глобальной программы вакцинации против гепатита В [1].

Вирус гепатита С представляет собой РНК-содержащий вирус, обладающий высокой скоростью репликации и высокой мутационной способностью. Возникающие при этом вирусные частицы отличаются друг от друга поверхностными антигенами, что затрудняет создание эффективной вакцины с необходимым запасом иммуногенности по отношению ко всем вирусам. Тем не менее активные исследования, направленные на разные звенья иммунитета, в этом направлении продолжаются [10]. В частности, разрабатывается стратегия создания противовирусного иммунитета через аденовирусные векторы, которые содержат в себе большие части генома вируса гепатита С и индуцируют Т-клеточный специфический иммунный ответ [11].

Новые варианты создания вакцины против ВГС, включающие пептид, рекомбинантный белок, ДНК и векторные вакцины, недавно прошли фазу I/II клинических испытаний на людях. Некоторые из этих технологий создали здоровый противовирусный иммунитет у здоровых добровольцев и инфицированных пациентов. Задача сейчас состоит в том, чтобы исследовать более уязвимые или инфицированные группы населения и проверить у них эффективность создаваемых вакцин [9].

Утешительным моментом является тот факт, что начиная с 2014 года для лечения хронического вирусного гепатита С широко используются препараты прямого противовирусного действия, эффективность которых превысила 95%-ный рубеж, что позволяет ВОЗ говорить о программах по элиминации ВГС не только в отдельных странах, но и в мире.

Вирусный гепатит А зарегистрирован на всех континентах, при этом для разных географических районов выделяют высокий, средний и низкий уровни распространенности ВГА. Ежегодно в мире регистрируются 1,5 миллиона клинических случаев, хотя известно, что безжелтушные формы наблюдаются в десятки раз чаще. Например, в высокоэндемичных регионах (Африка к югу от Сахары, страны Южной Азии) бессимптомные варианты отмечаются у 90% населения, причем в

возрастной группе до 10 лет, что естественным образом предотвращает вирусный гепатит А в подростковом и взрослом возрасте [5]. В этих странах проводить широкомасштабные программы иммунизации от ВГА не рекомендуется.

В странах со средней эндемичностью (страны Азии, Латинской Америки, Восточной Европы и Среднего Востока), где достаточная часть взрослого населения восприимчива к ВГА, и где гепатит А представляет собой значительное бремя для общественного здравоохранения, широкомасштабная детская вакцинация предоставляет наибольшие преимущества.

К зонам с низкой эндемичностью относят страны Западной Европы, Австралию, Новую Зеландию, Канаду, США, Японию, Южную Корею, Сингапур. В этих регионах иммунизация против гепатита А показана лицам с высоким риском инфицирования.

Кого же причисляют к категориям высокого риска и в каких случаях следует сделать прививку от вирусного гепатита А? Сюда относятся:

- лица, часто выезжающие в регионы с высокой или средней эндемичностью;
- лица, ожидающие личного тесного контакта при международном усыновлении ребенка из страны, где распространен гепатит А;
- сотрудники исследовательских лабораторий по изучению гепатита А;
- лица, употребляющие инъекционные наркотики;
- мужчины, имеющие секс с мужчинами;
- группы населения, проживающие в изолированных условиях (например, замкнутых религиозных общинах);
- люди с хроническими заболеваниями печени как вирусной (ВГВ или ВГС), так и не вирусной природы (ввиду угрозы тяжелого, фульминантного течения заболевания и повышенного риска развития тяжелых осложнений в случае присоединения вирусного гепатита А).

По данным на июнь 2016 года, 16 стран использовали вакцину против гепатита А в рамках регулярной иммунизации детей на национальном уровне (включая 6 стран в Регионе стран Америки, 3 страны в Регионе Восточного Средиземноморья, 4 страны в Европейском регионе и 3 страны в Регионе Западной части Тихого океана).

На Украине, согласно действующему приказу от 16.09.2011 № 595 «Про порядок проведення профілактичних щеплень в Україні та контроль якості й обігу медичних імунобіологічних препаратів», вакцинация против ВГА также рекомендована для определенных групп населения, хотя на практике практически не применяется [18].

На сегодняшний день существуют следующие препараты для иммунопрофилактики ВГА: на международном рынке доступны 4 инактивированные вакцины против гепатита А для парентерального введения, в Китае кроме этого – живая пероральная вакцина и иммуноглобулин для пассивной профилактики.

Все инъекционные вакцины схожи с точки зрения надежности развития поствакцинального иммунитета и защиты населения от вируса гепатита А, а также спектра и частоты развития их побочных эффектов. Вакцины для парентерального использования вводятся дважды с интервалом 6–18 месяцев. Возраст, для которого лицензировалась

вакцина, дозировка вакцины в зависимости от того, предназначена ли она для детей или взрослых, календарь прививок варьируют у разных производителей. При этом ни одна из существующих вакцин не была лицензирована для детей младше одного года.

Три вакцины производятся на основе клеточной культуры вируса гепатита А, полученной при репродукции в человеческих фибробластах. После очищения от клеточных лизатов препарат ВГА инактивируется формалином и адсорбируется на гидроокиси алюминия в качестве адъюванта, который обычно используется для усиления иммунного ответа вакцинированных людей. Одна из вакцин готовится без консерванта; две другие – с 2-феноксиэтанолом в качестве консерванта. Четвертая вакцина производится из вирусов гепатита А, полученных из зараженной культуры диплоидных клеток человека и инактивированных формалином.

Комбинированная инактивированная вакцина против гепатита А и рекомбинантная вакцина против гепатита В были лицензированы в 1996 году для применения у детей в возрасте от одного года и старше в нескольких странах. Комбинированная вакцина вводится трижды согласно календарю – в 0, 1, 6 месяцев.

Все вакцины против гепатита А высокоиммуногенны и почти у 100% взрослых индуцируют выработку защитного уровня антител в течение 1 месяца после одной дозы вакцины.

Хотя одна доза вакцины и вызывает по крайней мере краткосрочную защиту, производители в данный момент рекомендуют 2 дозы для обеспечения долгосрочной защиты. В исследованиях по оценке продолжительности защиты при введении двух или более доз вакцины против гепатита А 99–100% вакцинированных лиц имели уровни антител, указывающих на защиту в течение 5–8 лет после вакцинации. Кинетические модели снижения антител показывают, что продолжительность защиты, вероятно, составляет 20 лет и, возможно, пожизненно.

Противопоказания к вакцинации против гепатита А включают в себя наличие аллергической реакции на любой компонент вакцины. Вакцина против гепатита А может вводиться в комбинации с другими вакцинами, включенными в Расширенную программу иммунизации, а также с вакцинами, обычно рекомендуемыми при поездках. Одновременное введение сывороточного иммуноглобулина, по наблюдениям, не оказывает значительного влияния на формирование защитных антител.

Иммуноглобулин против гепатита А может использоваться для пред- и постконтактной профилактики, например, незадолго до въезда в эндемичную зону или сразу же после возможного контакта с ВГА. Однако пассивная иммунизация иммуноглобулином дает только краткосрочную защиту (3–5 месяцев) и обходится дороже по сравнению с долгосрочным иммунитетом, индуцируемым вакцинацией [6].

Следует отметить возросшую в последние десятилетия эпидемиологическую значимость **вирусного гепатита Е**. С момента открытия этого заболевания прошло более 30 лет, и за это время представления об этой патологии претерпели значительные изменения. Изучены эпидемиологические особенности распространенности гепатита Е в разных странах мира, варианты течения острого и хронического гепатита Е, в том числе у лиц с иммунодефицитными состояниями, современные

подходы к лабораторной диагностике, этиологическому лечению и специфической профилактике ВГЕ-инфекции. Эндемичный вирус гепатита Е был обнаружен во многих странах Азии (особенно в Китае, Индии) и Африки (Сомали, Уганда), и ретроспективно расшифрованы крупные водные вспышки этого заболевания [20, 21]. Ежегодно происходит приблизительно 20,2 миллиона случаев инфицирования ВГЕ, из них в клинически значимой форме протекают 3,3 миллиона случаев, умирает порядка 70 000 пациентов и регистрируется 3000 случаев мертворождений [2, 3]. В настоящее время ВГЕ является самой частой причиной острых вирусных гепатитов в мировом масштабе, превосходя по численности вирусный гепатит А. Это связано с распространенностью ВГЕ в наиболее густонаселенных странах и преимущественной передачей через водные вспышки, вовлекающие десятки и сотни тысяч пациентов одновременно. Кроме Китая вирусный гепатит Е распространен в большей степени, чем гепатит А, во Франции, Великобритании и Японии. В юго-западной Франции гепатит Е является даже «гиперэндемичным» – антитела определяются у 24–48% населения [20, 21].

Выделяют 4 больших генотипа ВГЕ человека и животных в пределах единого серотипа. Генотипы ВГЕ 1 и ВГЕ 2 обнаружены у людей в развивающихся странах и передаются через инфицированную воду. ВГЕ 3 и ВГЕ 4 инфицируют людей, свиней и другие виды млекопитающих и ответственны за спорадические случаи аутохтонного (местного) гепатита Е как в развивающихся, так и в развитых странах [22]. Кроме эпидемического распространения во всех эндемичных регионах наблюдаются спорадические случаи ВГЕ-инфекции. Частота летальных исходов во время эпидемий колеблется от 0,2% до 4%. По неизвестным причинам более высокая летальность отмечается у детей в возрасте до 2 лет, а также у беременных женщин и составляет 10–25%. Материнская смертность преимущественно наблюдается в третьем триместре беременности и обусловлена фульминантной печеночной недостаточностью и акушерскими осложнениями, такими как эклампсия и кровотечение [2, 23].

В большинстве случаев острый вирусный гепатит Е, вызванный ВГЕ 3 и ВГЕ 4, протекает как самолимитирующее заболевание и длится 4–6 недель. Но в настоящее время установлено, что вирус гепатита Е вызывает хроническую ВГЕ 3-инфекцию, определяемую как персистенция РНК ВГЕ в сыворотке или кале на протяжении 6 или более месяцев у лиц с иммуносупрессией [24], в основном у реципиентов после пересадки солидных органов. Кроме того, несколько случаев было описано у лиц с ВИЧ-инфекцией и пациентов с онкогематологическими заболеваниями, получающих химиотерапию [24, 25]. Частота ВГЕ-инфицирования у лиц с ВИЧ-инфекцией остается низкой и составляет от 0 до 0,9% [22, 26]. В мире задокументировано только 14 случаев ко-инфекции, доказанных обнаружением РНК ВГЕ (во всех случаях генотип ВГЕ 3) [26]. У 10 из этих пациентов был острый гепатит Е и у 4 – хроническая ВГЕ-инфекция, причем в одном случае выявлен гистологически доказанный цирроз печени.

Учитывая вышеизложенные клинико-эпидемиологические аспекты ВГЕ, становится понятной важность профилактики этого заболевания особенно для некоторых регионов мира. Из 11 экспериментальных вакцин против ВГЕ, которые были испытаны у зараженных вирусом

приматов, только 2 вакцины прошли клинические испытания на людях. Первая представляет собой белок массой 56 kDa, закодированный ORF2 вируса ВГЕ 1, экспрессируемый клетками насекомых. Исследовалась в Непале во II фазе клинического испытания с участием призывников в армию, у которых отсутствовали антитела к ВГЕ. Вакцина продемонстрировала хорошие результаты, но не получила дальнейшего коммерческого развития.

Вторая вакцина, ВГЕ 239, представляет собой белок массой 26 kDa, закодированный ORF2 вируса ВГЕ 1 [26, 27]. Эта вакцина экспрессируется *Escherichia coli* и представляет собой вирусоподобные частицы 23 нм в диаметре. Вакцина изучалась в III фазе клинического исследования, проведенного в 11 городках восточного Китая, участников рандомизировали на 3 группы, включая плацебо группу. Участники первой группы получали 3 внутримышечные инъекции ВГЕ 239 по схеме 0–1–6 месяцев с последующим наблюдением за возможностью появления острого гепатита на протяжении до 19 месяцев [20, 28]. Вакцина хорошо переносилась и обеспечивала защиту против ВГЕ-инфекции с эффективностью 100% (95% CI 72,1–100,0). В настоящее время эта вакцина с 2011 года лицензирована для применения в Китае под коммерческим названием Hecolin® (Xiamen Innovax Biotech Co., Ltd. (Китай)) для использования у людей в возрасте старше 16 лет. Производитель рекомендует трехкратное введение (по схеме 0–1–6 месяцев). Вакцина показала высокую эффективность у 86,8% респондентов, защитный уровень антител поддерживался на протяжении всего периода наблюдения (4,5 года) [4].

Когда вакцина станет доступной, вакцинация против ВГЕ может быть проведена в большинстве развивающихся стран, где вирус гепатита Е является эндемичным патогеном. Не совсем ясно, как такая программа вакцинации будет финансироваться, так как некоторые наиболее нуждающиеся в вакцине страны являются самыми бедными в мире. В развитых странах вакцинация может быть использована в группах высокого риска, таких как пациенты с иммуносупрессией или хроническими заболеваниями печени, а также у лиц, собирающихся путешествовать в эндемичные районы.

Вакцинация против вирусных гепатитов является эффективным средством предотвращения болезней печени и связанной с ними смертности.

Вопросы профилактики вирусных гепатитов занимают важное место и в Глобальной стратегии ВОЗ по элиминации вирусных гепатитов к 2030 году. Необходимо консолидировать усилия различных институций для сохранения приверженности населения к вакцинопрофилактике в целом и, в частности, для профилактики вирусных гепатитов, расширять программы вакцинации в сторону регистрации вакцин для профилактики вирусного гепатита Е на Украине, учитывая рост путешествий и распространенность заболевания, а также усилить меры по соблюдению календаря прививок в плане иммунизации против гепатита В.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. *Informatsionnii byulleten' VOZ. Gepatit D* [WHO newsletter. Hepatitis D]. 23.07.2018. Tochka dostupa <http://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-d>
2. Rein D.B., Stevens G.A., Theaker J., Wittenborn J.S., Wiersma S.T. (2012) The Global Burden of Hepatitis E Virus Genotypes 1 and 2 in 2005. *Hepatology*, vol. 55, no. 4, pp. 988–997.
3. *Informatsionnii byulleten' VOZ. Gepatit E* [WHO newsletter. Hepatitis E]. 19.09.2018. Tochka dostupa <http://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-e>
4. Zhang J., Zhang X.F., Huang S.J., et al. (2015) Long-term efficacy of a hepatitis E vaccine. *N Engl J Med.*, vol. 372(10), pp. 914–22.
5. Jacobsen K.H., Wiersma S.T. (2010) *Hepatitis A virus seroprevalence by age and world region, 1990 and 2005*. *Vaccine* 28, pp. 6653–6657.
6. *Informatsionnii byulleten' VOZ. Gepatit A* [WHO newsletter. Hepatitis A]. 19.09.2018. Tochka dostupa <http://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-a>
7. *Global Burden of Disease and WHO/UNAIDS estimates*. Tochka dostupa <http://ihmeuw.org/3pms> (<http://ihmeuw.org/3pmt> (po sostoyaniyu na 2 aprelya 2016 g.)).
8. *Global'naya strategiya sektora zdavoohraneniya po virusnomu gepatitu na 2016–2021 gg.* [The global health sector strategy for viral hepatitis 2016–2021] Tochka dostupa <https://www.who.int/hepatitis/strategy2016-2021/ghss-hep/ru/>
9. Halliday J., Klenerman P., Barnes E. (2011) Vaccination for hepatitis C virus: closing in on an evasive target. *Expert Rev Vaccines*. May; vol. 10(5), pp. 659–72.
10. Press Release. Scripps Research Institute Scientists Achieve Most Detailed Picture Ever of Key Part of Hepatitis C Virus. Scripps Research Institute (28 November 2013).
11. Zhu F., Wang Y., Xu Z., Qu H., Zhang H., Niu L., Xue H., Jing D., He H. (2018) Novel adeno associated virus based genetic vaccines encoding hepatitis C virus E2 glycoprotein elicit humoral immune responses in mice. *Mol Med Rep*. Dec 11. doi: 10.3892/mmr.2018.9739. [Epub ahead of print]
12. Pichichero M.E. et al. (2007) Immunogenicity and safety of a combination diphtheria, tetanus toxoid, acellular pertussis, hepatitis B, and inactivated poliovirus vaccine coadministered with a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine and a Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine. *Journal of Pediatrics*, vol. 151, pp. 43–49, e1–2.
13. Heininger U. et al. (2007) Booster immunization with a hexavalent diphtheria, tetanus, acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliovirus vaccine and Haemophilus influenzae type b conjugate combination vaccine in the second year of life: safety, immunogenicity and persistence of antibody responses. *Vaccine*, vol. 25, pp. 1055–1063.
14. *Vaktsini protiv gepatita B. Dokument po pozitsii VOZ* [Hepatitis B vaccines. Paper on WHO position]. https://www.who.int/immunization/Hepatitis_B_revised_Russian_Nov_0_9.pdf
15. *Informatsionnii byulleten' VOZ. Gepatit B* [WHO newsletter. Hepatitis B]. 18.07.2018 <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>
16. *Centers for Disease Control and Prevention*. Recommended immunization schedule for adults aged 19 years or older, United States, 2018. <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/downloads/adult/adult-combined-schedule.pdf>. Accessed August 10, 2018.
17. *Recommended Immunization Schedule for Adults Aged 19 Years or Older*, United States, 2018. www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/vacc-specific/hepa.html
18. *Prikaz MOZ Ukraini ot 16.09.2011 № 595 "Pro porjadok provedennya profilaktichnih scheplen' v Ukraini ta kontrol' yakosti i obigu medichnih imunobiologichnih preparativ"* [Order of the Ministry of Health of Ukraine dated September 16, 2011, №595 "On the Procedure for Prophylactic Vaccinations in Ukraine and the Control of the Quality and Circulation of Medical Immunobiological Drugs"] (<https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1159-11>).
19. Pascarella S., Negro F. (2011) Hepatitis D virus: an update. (angl.). *Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver*. vol. 31, no 1. pp. 7–21. DOI:10.1111/j.1478-3231.2010.02320.x. PMID 20880077.

20. Aggarwal R., Kumar R., Pal R., Naik S., Semwal S.N., Naik S.R. (2002) Role of travel as a risk factor for hepatitis E virus infection in a disease-endemic area. *Indian J Gastroenterol*, vol. 21, pp. 14–18.
21. Kamar N., Rostaing L., Abravanel F. et al. (2010) Ribavirin therapy inhibits viral replication on patients with chronic hepatitis E virus infection. *Gastroenterology*, vol. 139, pp. 1612–1618.
22. Meng X.J. (2010) Hepatitis E virus: animal reservoirs and zoonotic risk. *Vet Microbiol*, vol. 140, pp. 256–65.
23. Zhu F.C., Zhang J., Zhang X.F. et al. (2010) Efficacy and safety of a recombinant hepatitis E vaccine in healthy adults: a large-scale, randomised, double-blind placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*, vol. 376, pp. 895–902.
24. Kamar N., Garrouste C., Haagsma E.B. et al. (2011) Factors associated with chronic hepatitis E virus infection in patients with hepatitis E virus infection who have received solid organ transplants. *Gastroenterology*, vol. 140, pp. 1481–1489.
25. Le Coutre P., Meisel H., Hofmann J. et al. (2009) Reactivation of hepatitis E infection in a patient with acute lymphoblastic leukaemia after allogeneic stem cell transplantation. *Gut*, vol. 58, pp. 699–702.
26. Maurissen I., Jeurissen A., Strauven T., Sprengers D., De Schepper B. (2011) First case of anti-ganglioside GM1-positive Guillain-Barre syndrome due to hepatitis E virus infection. *Infection*, published online April 10; DOI:10.1007/s15010-011-0185-6.
27. Zhang J., Liu C.B., Li R.C. et al. (2009) Randomized-controlled phase II clinical trial of a bacterially expressed recombinant hepatitis E vaccine. *Vaccine*, vol. 27, pp. 1869–1874.
28. Bouwknegt M., Engel B., Herremans M.M. et al. (2008) Bayesian estimation of hepatitis E virus seroprevalence for populations with different exposure levels to swine in The Netherlands. *Epidemiol Infect*, vol. 136, pp. 567–576.

Поступила/Received: 15.02.2019
Контакты/Contacts: ogolubovska@gmail.com