

УДК: 616.36-072.7

# Вакцинация против вирусного гепатита В

Е.И. Григоренко

Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского, Симферополь

**Ключевые слова: вирусный гепатит В, вакцинация**

Инфекция, обусловленная вирусом гепатита В (HBV), остается одной из крупнейших вирусных пандемий. Так, по данным ВОЗ, в мире более 2 миллиардов человек имели контакт с HBV, у почти 400 миллионов из них наблюдается хроническое течение HBV-инфекции, характеризующееся повышенным риском развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. Ежегодно на земном шаре от заболеваний печени, связанных с HBV, умирает около 1 млн. человек, а среди всех причин смерти хронический гепатит В занимает 9-е ме-

сто, следуя непосредственно за хроническими заболеваниями легких и заметно опережая СПИД [1].

В среднем в мире ежегодно регистрируется до 5 миллионов случаев острого гепатита В, из них только в Европе 950 тысяч. В экономически развитых странах в основном заболевают лица среднего возраста, в то время как в развивающихся странах – дети и подростки.

HBV является ДНК-содержащим вирусом семейства *Hepadnaviridae*. Этот вирус присутствует во всех биологических средах организма у

лиц с острым и хроническим гепатитом В. Передача HBV происходит от инфицированных лиц через кровь, слюну, семенную жидкость. Возможность заражения при грудном вскармливании подвергается сомнению [2]. Основные пути передачи HBV:

-вертикальный (от матери к новорожденному при рождении),

-горизонтальный (от человека к человеку при повреждении кожных покровов и слизистых оболочек)

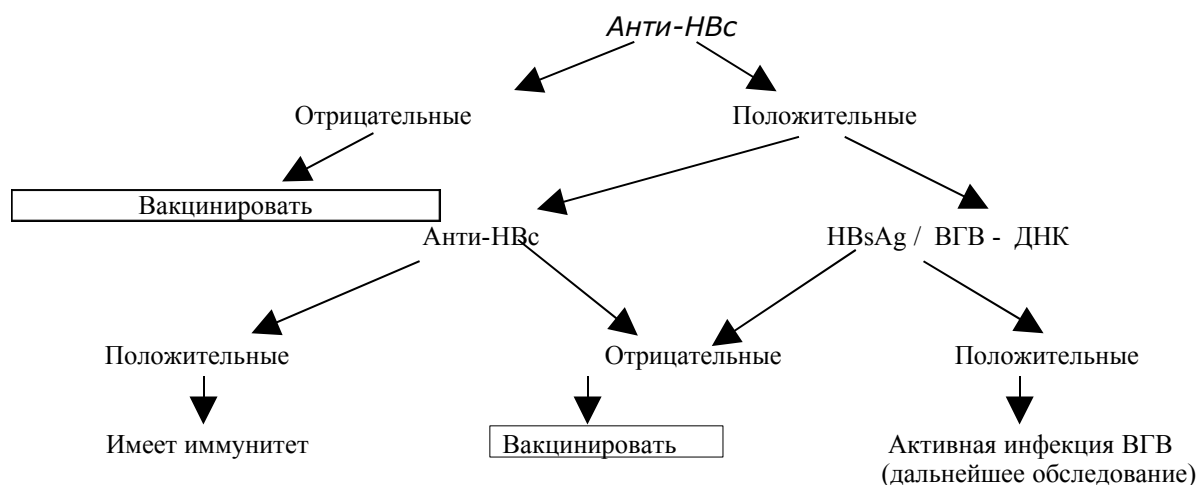


Рис. 1: Исследование перед активной вакцинацией против ВГВ.

-парентеральный (при использовании контаминированных инструментов для инъекций, татуировок, стоматологических процедур),

- при переливании крови и кровепродуктов, инфицированных HBV

- половой (как при гетеро-, так и при гомосексуальных контактах).

-контактно-бытовой (при совместном пользовании зубными щетками, бритвами и др. предметами быта)

HBV содержится в очень высокой концентрации в крови и других биологических продуктах, поэтому легко передается при уколе инфицированной иглой или при контакте с любыми биологическими жидкостями инфицированного организма. Так, риск заражения HBV при уколе инфицированной медицинской иглой составляет 30%, что в 10 раз выше, чем для HCV (3%) и в 100 раз выше, чем для HIV (0,3%).

Основными группами риска заболеваемости инфекцией, обусловленной HBV, являются работники здравоохранения, иммигранты из регионов с высокой заболеваемостью вирусным гепатитом В, военнослужащие, больные психиатрических клиник, детских домов и домов инвалидов, лица, постоянно нуждающиеся в парентеральных вмешательствах (больные с хронической почечной недостаточностью) и гемотрансфузиях (больные гемофилией), новорожденные от вирус-инфицированных матерей, сотрудники системы оказания помощи в чрезвычайных ситуациях, заключенные, лица с беспорядочными половыми связями, инъекционные наркоманы, а также лица, подвергающиеся акупунктуре, пирсингу, татуажу [3]. По данным ВОЗ в ре-

зультате только пирсинга и татуажа в мире ежегодно инфицируются HBV около 20 миллионов человек.

Течение острой HBV инфекции. Продолжительность инкубационного периода при вирусном гепатите В значительно варьирует: от 28 до 160 дней. Яркая и характерная клиническая картина заболевания с желтухой развивается только у 30% инфицированных, причем фульминантная форма острого гепатита В осложняет течение заболевания в 0,5% наблюдений. У основной массы больных острым гепатитом В болезнь протекает в легкой безжелтушной форме и поэтому вовремя не распознается. Такие больные особенно опасны из-за их высокой инфекционности на протяжении почти года, если принять во внимание продолжительность инкубационного периода, острого периода (2-16 недель) и периода реконвалесценции (4-16 недель). Полное выздоровление наблюдается у 95% больных и сопровождается исчезновением HBsAg и появлением anti-HBs, anti-HBe и anti-HBc. Среди взрослых хронизация отмечается в 5% наблюдений [4].

Исход острого вирусного гепатита В определяется двумя основными факторами - иммунным ответом человека (генетически обусловленный фактор) и особенностями HBV (генетическая гетерогенность, представленная 8 генотипами HBV). Возраст в момент инфицирования также играет большую роль в исходе заболевания. В случае перинатального заражения и у детей до 1 года хронизация HBV-инфекции происходит в 90% случаев, в возрасте 1-5 лет - в 50%, в то время как у лиц старше 15 лет хронический гепатит В формируется в 2-5% наблюдений. Также установлено, что присоединение HBV-инфекции резко сокращает сроки формирования цирроза печени и увеличивает риск разви-

тия гепатоцеллюлярной карциномы у больных хроническим гепатитом С. В связи с этим необходима вакцинация данной категории лиц против гепатита В [4]. Таким образом, учитывая характер течения заболевания, его исходы, наличие большого числа групп высокого риска заболеваемости гепатитом В и факторов передачи HBV, становится понятным, что единственным и эффективным средством ограничения распространения этого заболевания является вакцинация, применяемая во всем мире с 1980г.

В районах с высокой частотой носительства HBV перед вакцинацией рекомендуется исследование на наличие в сыворотке антител к HBs (рис.1). При положительном результате лица нуждаются в дальнейшем обследовании. Пациенты, в сыворотке которых не обнаруживаются анти-HBs, могут быть вакцинированы. При обнаружении данных антител необходимо исследование на HBsAg.

Положительные результаты на антитела к данным двум антигенам свидетельствуют о том, что больной переболел вирусным гепатитом В с формированием естественного иммунитета, поэтому вакцинация ему не требуется.

Если антитела к HBsAg не выявляются, но результат на анти-HBs положителен, необходимо дополнительно исследовать HBsAg / ДНК ВГВ. Наличие в сыворотке HBsAg / ДНК ВГВ говорит об активной репликации вируса гепатита В, вакцинация в этом случае противопоказана. Эти больные нуждаются в дальнейшем дообследовании, в первую очередь в отношении уже существующего латентно протекающего хронического вирусного гепатита В. Если HBsAg / ДНК ВГВ не обнару-

Табл.1

Сравнительная характеристика двух ведущих рекомбинантных вакцин против гепатита В

HB-Vax-II (10 мкг HBsAg) Доза	Энджерикс-В (20 мкг HBsAg) Доза
Новорожденные от HBsAg отрицательных матерей 2,5 мкг	Новорожденные 10 мкг
Новорожденные от HBsAg положительных матерей 5 мкг Дети до 10 лет	
Дети до 11 лет Дети старше 10 лет 20 мкг	
Подростки 11-19 лет Иммунокомпетентные взрослые	
Иммунокомпетентные взрослые 10 мкг	Взрослые с иммуносупрессией и больные на гемодиализе 40 мкг
Взрослые с иммуносупрессией и больные на гемодиализе 40 мкг	

живаются, иммунитет неполноценен и может быть проведена вакцинация [1].

Существует два типа вакцин против вирусного гепатита В [5]. Рекомбинантная или генно-инженерная вакцина, в основе которой лежит введение в состав генома клеток дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* S-гена HBV, ответственного за синтез HBsAg. В результате дрожжевые клетки синтезируют биохимически сходные с HBsAg вещества, введение которых в организм человека приводит к выработке anti-HBs. Принимая во внимание, что именно HBsAg осуществляет прикрепление HBV к поверхности гепатоцита и дальнейшее его проникновение внутрь, anti-HBs надежно предотвращает проникновение и накопление HBV в организме человека при заражении. Таким образом, данные вакцины содержат суспензию полученного в результате биологического синтеза и дополнительно очищенного HBsAg. Преимущество этих вакцин состоит, прежде всего, в отсутствии в их составе животного белка, обладающего высокой аллергизирующей способностью. Наиболее часто применяемыми представителями рекомбинантных вакцин являются энджерикс-В и HB-Vax-II.

Плазменные вакцины получают из плазмы больных хроническим гепатитом В. Они также содержат очищенный HBsAg, однако возможно присутствие в них животных белков, что повышает риск аллергенности при применении вакцин данного класса. В связи с этим в настоящее время они практически не используются [4].

Существуют различные подходы при плановой и экстренной вакцинации против вирусного гепатита В [8,9]. Плановая вакцинация как правило, проводится по схеме "0-1-6", где 0 — выбранная дата, 1 - через один месяц после инициальной вакцинации и 6 — через 6 месяцев после введения первой дозы вакцины. При данной схеме протективный иммунитет сохраняется до 5-7 лет и в последующем требуется однократная ревакцинация. При сохранении высокого риска заражения ревакцинацию желательно повторять каждые 5-7 лет и в дальнейшем. Возможна также схема "0-1-12", когда последнее введение вакци-

ны осуществляется спустя 12 месяцев после первой. Основное требование к вакцинам — это формирование защитного гуморального иммунитета по отношению к HBV, причем иммуногенность для указанных схем вакцинации у детей составляет не менее 95%, для взрослых - 90%. Протективным считается уровень anti-HBs не менее 10 МЕ/мл.

При отсутствии ответа на стандартную базисную вакцинацию рекомендуется дополнительное введение 1 дозы (всего 4 дозы), что позволяет вызвать выработку протективного уровня anti-HBs у половины таких лиц. Введение 2-х дополнительных доз (всего 5 доз) увеличивает число ответивших на вакцинацию до 75%. В случае отсутствия иммунного ответа после 2-х полных курсов вакцинации (всего 6 доз) от дальнейших попыток введения рекомбинантной вакцины следует отказаться или возможно использование плазменной вакцины [10].

При подозрении на недавнее инфицирование необходима экстренная вакцинация, причем она должна быть осуществлена в первые 24-48 ч от предполагаемого времени контаминации [8,9]. Это обстоятельство является крайне важным, поскольку известно, что вакцинация, проведенная позже 7 дней после предположительного заражения, не эффективна в протекции HBV-инфекции. Существует несколько схем ускоренной иммунизации: "0-1-2", где 0 — это введение вакцины не позднее первых 24-48 часов от предполагаемого времени заражения, 1 - через месяц после введения первой дозы, 2 — через два месяца соответственно. Иммунная защита в этом случае формируется быстро, но титр антител находится на низком уровне, поэтому для формирования стойкого вторичного иммунного ответа необходима дополнительная ревакцинация через 12 месяцев (схема "0-1-2-12").

Наилучший защитный эффект при экстренной вакцинации имеет комбинация вакцины с одновременным введением гипериммунного человеческого иммуноглобулина против гепатита В (HBIG). HBIG вводится в дозе 0,05-0,07 мг/кг внутримышечно. Через 30 дней после первой желательное введение поддерживающей дозы иммуногло-

булина, что значительно снижает риск заражения. [2].

В случае необходимости формирования иммунной защиты в очень короткие сроки (например, перед плановым оперативным вмешательством) у взрослых возможно проведение вакцинации в режиме "0-7-21", где 0 — дата первого введения вакцины, 7 и 21 — введение второй и третьей доз через 7 и 21 день от даты первого введения соответственно с обязательной ревакцинацией через 12 месяцев (схема "0-7-21-12") [2].

В настоящее время в Украине принят национальный календарь прививок, который предусматривает обязательную вакцинацию всех новорожденных по схеме "0-1-6".

Особую группу представляют новорожденные от HBsAg-положительных матерей в виду высокого риска их инфицирования [8]. Схема вакцинации, рекомендуемая Международным центром по контролю за заболеваемостью и профилактикой (США) у этой категории лиц, соответствует схеме "0-1-6-12", где 0 — введение вакцины сразу после рождения, но не позже 12 часов, желательно с одновременным введением HBIG 0,13 мг/кг; 1, 6 и 12 — месяцы введения последующих доз вакцины.

Для профилактики HBV-инфекции возможно проведение пассивной иммунизации с помощью HBIG, протективный эффект которого сохраняется в течении короткого срока (1-6 недель).

В отношении поствакцинального скрининга (качественное и, что более важно, количественное тестирование anti-HBs) в большинстве стран существует представление о его необязательности в связи с высокой иммуногенностью современных вакцин. Однако представляется целесообразным определение титра anti-HBs через 4 недели после введения заключительной дозы вакцины у детей, рожденных от HBsAg - положительных матерей, больных, находящихся на программном гемодиализе, а также при наличии той или иной формы иммуносупрессии [2].

Существующие вакцины отличаются в зависимости от дозы содер-

жащегося в них антигена, однако это не отражается на их иммуногенности и частоте нежелательных явлений при их применении. Кроме того, дозы современных вакцин различаются у иммунокомпетентных лиц и пациентов с иммуносупрессией (табл.1).

Побочные эффекты от введения вакцины не многочисленны и относительно редки [11]. Их можно разделить на местные и общие. К местным реакциям (около 10%) относятся болезненность, зуд, эритема, припухлость и образование уплотнений в месте инъекции. Общие реакции (около 1%) включают в себя головную боль, субфебрилитет, повышенную потливость, лимфоаденопатию, гипотонию, головокружение, бессонницу, нарушения сна, фарингит, ринит, кашель, миалгии, артралгии, боль в спине, шее, плечевой области. Очень редко в первые часы после вакцинации возможно повышение температуры до фебрильных цифр, диарея, рвота, анафилаксия по типу гиперчувствительности немедленного типа. Описаны единичные наблюдения развития сывороточной болезни через несколько дней или даже недель после вакцинации, которая проявлялась артритом, мультиформной узловатой эритемой. Однако сообщений о летальных исходах нет. Не доказана связь вакцинации с развитием таких осложнений как периферическая невропатия, синдром Гийена-Барре, рассеянный склероз, энцефалит.

Противопоказаниями для вакцинации против гепатита В являются

все лихорадочные состояния, повышенная чувствительность к дрожжам или к компонентам вакцины, местная реакция на введение предшествующих доз вакцины в виде гиперемии более 8мм в диаметре и подъем температуры до 40°C. Вакцинация беременных возможна только в случае, если потенциальная польза для матери превышает риск для плода. Период лактации не является противопоказанием для вакцинации, как и низкий вес новорожденного при рождении или наличие физиологической желтухи новорожденных.

При проведении вакцинации следует особо обращать внимание на условия хранения вакцины (оптимально – при температуре от 2 до 8°C, что обеспечивает ее сохранность до 4 лет, в то время как при комнатной температуре срок хранения сокращается до 6 месяцев). Вакцины нельзя замораживать, так как возможна агглютинация HBsAg, что при последующем введении вызывает учащение нежелательных явлений. Важное значение имеет и место введения препарата: взрослым инъекция вакцины производится в дельтовидную мышцу, детям – в мышцы бедра. Внутривенное или подкожное введение вакцины не допускается.

В заключении следует отметить, что программа активной иммунизации против гепатита В преследует три основных цели:

1. Снижение в популяции числа больных острыми и хроническими формами гепатита В и, тем самым, сокращение частоты цирроза печени и гепатоцеллюлярной кар-

циномы, ассоциированных с HBV

2. Контроль над HDV-инфекцией (как ассоциированной с гепатитом В инфекции)

3. Снижение смертности от фульминантной формы острого гепатита В, особенно среди иммуносупрессированных лиц и лиц с различной соматической патологией, получающих большое количество инъекций и/или переливаний крови и кровесодержащих препаратов.

### Литература

- 1.К.-П. Майер Genatum и последствия genatum M.: Гэотар-мед.- 2004.-717с.
2. Lavanchy D. Worldwide epidemiology of HBV infection, disease burden, and vaccine prevention. *J. Clin. Virol.*, 2005, 34 (Suppl. 1), 1-3.
3. Richman D.D., Whitley R.J. et.al. *Clinical Virology. 2-th ed.*, ASM PRESS, 2002, 642-644.
3. Kunts E., Kunts H.D. *Hepatology. Principles and Practice*, 2003, 378-393
4. Ockner R.K. *Acute viral hepatitis*. В кн. *Cecil textbook of medicine*. W.B.Saunders Company, 1996, 770-771.
5. Yu A.S., Cheung R.C., Keeffe E.B. *Hepatitis B vaccines. Clin. Liver Dis' 2004' 8' 283-300.*
6. Sjogren M. *Prevention of nonresponders to initial hepatitis B virus vaccination. Am. J. Med.*, 2005, 118 (Suppl. 10A), 34-39.
7. Davis J.P. *Experience with hepatitis A and B vaccines. Am. J. Med.*, 2005, 118 (Suppl. 10A), 7-15.
8. Metzle P., Trepo C. *Vaccination against hepatitis B. Arch. Pediatr.*, 1998, 5, 326-332.
9. Kao J. H., Chen D.S. *Global control of hepatitis B virus infection. Lancet Infect. Dis.*, 2002, 2, 395-403
10. Kubba A.K., Taylor P., Gruneeck B., Strobel S. *Non-responders to hepatitis B vaccination: a review. Commun. Dis. Public Health*, 2003, 6, 106-112
11. Ducloux P. *Safety of immunisation and adverse events following vaccination against hepatitis B. Expert Opin. Drug Saf.*, 2003, 2, 225-231.

## Вакцинація проти вірусного гепатиту В

О.І. Григоренко

В статті представлені сучасні дані щодо характеру перебігу інфекції, асоційованої з HBV, її наслідків груп ризику захворюваності гепатитом В та факторів передання HBV. Описані методи планової та екстреної вакцинації, приведені сучасні типи вакцин, їх дозування, побічні дії та протипоказання до щеплення.

## Vaccination against viral hepatitis B

E.I. Grigorenco

In the article modern data in relation to the character of motion of the infection associated with HBV are represented, its consequences of groups of risk of morbidity by hepatitis B and factors of transmission HBV. The methods of vaccination planned and urgent, resulted modern types of vaccines, their dosage, indirect actions and contra-indication, to the inoculation are described.