

УДК 616.36-002.14В-085.371

ИТОГИ ПРИМЕНЕНИЯ ВАКЦИНЫ ENGERIX В В ГРУППАХ ВЫСОКОГО РИСКА ЗАРАЖЕНИЯ ВИРУСОМ ГЕПАТИТА В В РОССИИ И СТРАНАХ СНГ

И.В.ШАХГИЛЬДЯН, П.А.ХУХЛОВИЧ, С.Н.КУЗИН, В.А.АНАНЬЕВ, Е.А.САВИН, А.Я.БУРИЕВ,
И.С.МУЛЯР, Э.И.СЧАСТНЫЙ, Н.А.СЕРГЕЕВА, М.А.ХОДЖАЕВА, Ж.А.ДРОБЕНЮК,
Н.А. МАЛЫШЕВ, Л.Д. ЖУКОВА

(И.лучно-исследовательский институт вирусологии им. Д.И.Ивановского РАМН, Москва; Институт вирусологии АН Узбекистана, Ташкент; Институт профилактической и клинической медицины Минздрава Молдавии, Кишинев; Московский городской центр госсанэпиднадзора)

Вакциной ENGERIX В были иммунизированы против гепатита В 542 ребенка, родившихся у носителей HBsAg в Узбекистане и Молдавии, 50 000 новорожденных на отдельных территориях Киргизии, Туркмении и Тувы с уровнем носительства HBsAg 9,8 – 11,9%, 1553 медицинских работника, 184 учащихся медучилищ, 87 пациентов отделений гемодиализа и 66 воспитанников детских интернатов, у которых при предварительном обследовании было исключено наличие маркеров HB-вирусной инфекции. Установлено, что через 1 мес после завершения курса вакцинации у 92,3 – 95,7% привитых в указанных группах риска (за исключением пациентов отделений гемодиализа) появлялись анти-HBs в протективных титрах. Через 1 год эти антитела выявляли у 79,1 – 90,0% вакцинированных всех групп и только у половины (53,3%) пациентов отделений гемодиализа. Индекс эффективности вакцинации (при сравнении показателей заболеваемости манифестными формами гепатита В) колебался от 7,8 до 18,1 и лишь среди больных отделений гемодиализа был равен 2,4. Вакцина была слабореактогенной. Поствакцинальных осложнений не отмечено ни в одном случае.

Ключевые слова: вакцина ENGERIX В, вирус гепатита В, иммунизация, маркеры.

Важными вехами на пути совершенствования профилактики гепатита В (ГВ) явились разработка и внедрение в клиническую практику вакцин против гепатита В – сначала плазменной, а затем и генноинженерной. Опыт применения этих вакцин, накопленный за рубежом, где уже привиты миллионы людей, свидетельствует об их высокой эффективности, возможности снижения заболеваемости ГВ среди привитых в 10 – 15 раз [1, 6], уменьшения уровня носительства HBsAg в популяции в отдельных регионах при длительной иммунизации всех новорожденных с 9,2 до 1,0% [13]. Вместе с тем в России и других странах СНГ вакцинопрофилактику ГВ до настоящего времени проводят еще в очень ограниченном масштабе, используя при этом лишь импортные вакцины (это связано с тем, что промышленный выпуск вакцин против ГВ, разработанных в нашей стране, пока не налажен). Однако даже небольшой опыт применения этих вакцин в группах высокого риска заражения HB-вирусом, накопленный в Российской Федерации и других республиках бывшего СССР, заслуживает распространения, так как убедительно демонстрирует те большие возможности в борьбе с гепатитом В, которые открываются при их обоснованном использовании [2 – 5, 7 – 12].

В настоящей статье представлены результаты изучения иммуногенной активности, профилактической эффективности и реактогенности генноинженерной вакцины ENGERIX В, примененной в группах высокого риска заражения вирусом гепатита В (HBV).

Работу проводили в России (гг.Москва, Санкт-Петербург, Тува), Узбекистане (гг.Ташкент и Карши), Молдавии (гг.Кишинев и Бендеры), Киргизии (Ошская область), Туркмении (Ташаузская область) и на Украине (г.Ровно) в 1989 – 1993 гг. Вакцинации на этих территориях подлежали лица, составляющие хорошо известные группы высокого риска инфицирования HBV, у которых при предварительном обследовании было исключено наличие маркеров гепатита В (HBsAg и анти-HBs). Против ГВ были вакцинированы 542 ребенка, родившихся у носителей HBsAg в Узбекистане и Молдавии – регионах, гиперэндемичных по этой инфекции, 50 000 новорожденных на территориях с высокими уровнями заболеваемости ГВ и носительства HBsAg (отдельные регионы Тувы, Киргизии и Туркмении, где носительство HBsAg достигало 9,8–11,9% при определении методом ИФА), 1553 медицинских работника из Москвы и Санкт-Петербурга, у ко-

Материалы 2-го Международного симпозиума «Эпидемиология, диагностика, лечение и профилактика вирусных гепатитов В и С»

Применение вакцины ENGERIX B в группах высокого риска заражения HBV

№ п/п	Группы риска, иммунизированные вакциной ENGERIX B	Территории, где проводили вакцинацию	Число вакцинированных	Доза вводимой вакцины	Схема вакцинации
1.	Дети, родившиеся у носителей HBs-антигена на гиперэндемичных территориях	Узбекистан (гг.Ташкент, Карши), Молдавия (гг Кишинев, Бендеры)	542 (в том числе 4-кратно 305)	10 мкг HBsAg в 1 мл	4-кратная (0-1-2-14 мес)
2.	Новорожденные на территориях с высоким уровнем заболеваемости ГВ и носительства HBsAg	Россия (Тува), Киргизия (Ошская область), Туркмения (Ташаузская область)	50 000	20 мкг HBsAg в 1 мл	4-кратная (0-1-2-14 мес), 3-кратная (0-1-6 мес) в Туве
3.	Медицинские работники, имевшие большой риск заражения HBV (хирурги, сотрудники отделений гемодиализа, персонал лабораторий и др.)	Москва, Санкт-Петербург	1553 (в том числе 3-кратно 944)	20 мкг HBsAg в 1 мл	3-кратная (0-1-6 мес)
4.	Учащиеся выпускных классов медицинских училищ	Москва, Санкт-Петербург	181 (в том числе 3-кратно 162)	20 мкг HBsAg в 1 мл	3-кратная (0-1-6 мес)
5.	Больные отделений гемодиализа	Москва, Санкт-Петербург	87 (в том числе 4-кратно 40)	Двойные дозы (40 мкг HBsAg в 2 мл)	4-кратная (0-1-2-6 мес)
6.	Воспитанники интернатов для детей с патологией ЦНС	Украина (г.Ровно)	66	10 мкг HBsAg в 1 мл детям 3-7 лет, 20 мкг HBsAg в 1 мл детям старше 8 лет	3-кратная (0-1-6 мес)

торых был высок риск заражения HBV (сотрудники отделений гемодиализа, хирурги, реаниматологи, персонал лабораторий), 184 учащихся выпускных классов медицинских училищ и 87 пациентов отделений гемодиализа в этих двух городах, 66 воспитанников интернатов для детей с патологией ЦНС (г.Ровно, Западная Украина). Данные о группах риска, вакцинированных против ГВ, территориях, где проводили вакцинацию, количестве привитых в каждой из этих групп, а также применявшиеся схемы введения вакцины и ее дозы представлены в таблице. Для вакцинации указанных контингентов была использована коммерческая вакцина ENGERIX B (фирмы "Smit Kl in" с содержанием 10 и 20 мкг HBsAg в одной дозе (1 мл).

Для решения вопроса об иммуногенной активности вакцины ENGERIX B у привитых медицинских работников, учащихся медучилищ, больных отделений гемодиализа была исследована кровь на наличие антител к HBsAg (анти-HBs) с определением их концентрации через 1 мес и повторно через 1 год после завершения курса вакцинации. У детей, родившихся у носителей HBsAg, маркеры ГВ (HBsAg и анти-HBs) определяли через 2-3 мес после 3-й прививки (в возрасте 4-5 мес), спустя 1-2 мес после 4-й (15-16 мес) и через 1-1,5 года после окончания курса вакцинации (2-2,5 года). Профилактическую эффективность вакцины оценивали по результатам учета заболеваемости манифестными формами ГВ и частоте выявления HBsAg среди привитых и в соответствующих группах сравнения.

Определение маркеров ГВ у привитых проводили методом ИФА с использованием тест-систем СП "ДИАплюс" и Нижегородского НИИЭМ или методом РИА с коммерческими наборами Ташкентского ИЯФ АИ Узбекистана.

Результаты обследования на наличие маркеров HB-вирусной инфекции детей, родившихся у носителей HBsAg, вакцинированных против ГВ и составивших группу сравнения, представлены на рис.1. Как видно на рисунке, через 2 – 3 мес после 3-й вакцинации (в возрасте 4 – 5 мес) анти-HBs в протективных титрах (10 МЕ/л и выше) выявлены у 76,4% детей (обследованы 280). После 4-й (бустерной) иммунизации эти

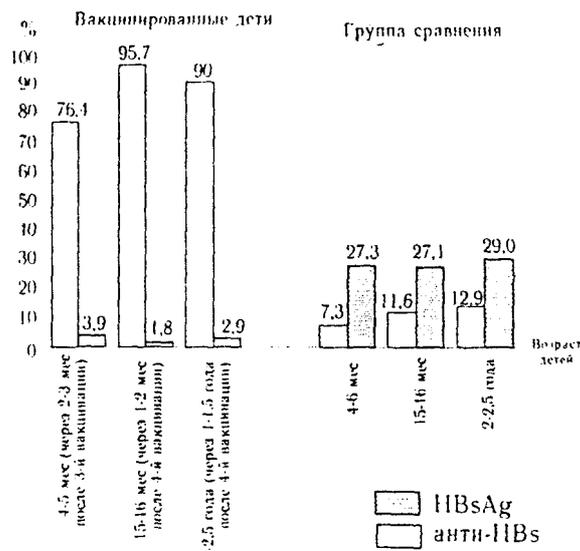


Рис. 1. Частота обнаружения методами ИФА или РИА маркеров гепатита В у детей, родившихся у носителей HBs-антигена, иммунизированных вакциной ENGERIX B, и детей, составивших группу сравнения.

гепатита обнаруживали у 95,7% детей в возрасте 15 – 16 мес (обследованы 164) и у 90,0% – в возрасте 2-2,5 года (обследованы 70). В таких же возрастных группах концентрация анти-НВs тестировали соответственно у 7,3, 16,6 и 12,9% детей (обследованы 55, 48 и 31).

Среднее деление у вакцинированных детей, у которых выявлены анти-НВs, уровнем этих антител показало, что у 54,6% из них после 3-й вакцинации (в возрасте 4 – 5 мес) концентрация антител была выше 1000 МЕ/л, у 26,9% – от 501 до 1000 МЕ/л, у 13,1% – от 101 до 500 МЕ/л и только у 5,4% – в пределах от 10 до 100 МЕ/л. После завершения курса 4-кратной вакцинации число детей, у которых концентрация анти-НВs была выше 1000 МЕ/л, увеличилось до 74,1%. Через 1 – 1,5 года после окончания этого курса такая концентрация антител сохранялась у 57,1% привитых детей, у которых выявлены анти-НВs заметно выросло (до 34,7%) среди них число детей с уровнем анти-НВs от 101 до 500 МЕ/л, по-прежнему незначительным (4,1%) был удельный вес детей с низкой (10 – 100 МЕ/л) концентрацией антител (рис.2).

При сопоставлении данных о заболеваемости острым ГВ на протяжении первых 2 лет жизни 450 детей, родившихся у носителей НВsAg и иммунизированных 3- или 4-кратно вакциной ENGERIX B, и 117 детей, составивших группу сравнения, выявлены существенные различия. В первой группе был зарегистрирован один случай острого НВsAg-позитивного гепатита В (у 3-кратно вакцинированного ребенка), во второй – два. Во всех этих случаях острый ГВ возник у детей в возрасте 3 – 5 мес и протекал как малосимптомный гепатит без желтухи, характеризовавшийся увеличением размеров печени, острой, но умеренно выраженной гиперферментемией, появлением НВs-антигемии, сохранявшейся в дальнейшем на протяжении 1,5 года (продолжительность наблюдения). Заболеваемость ГВ на 1000 детей в этих группах была равна соответственно 2,2 и 17,1, т.е. индекс эффективности вакцинации указанного контингента достигал 7,8.

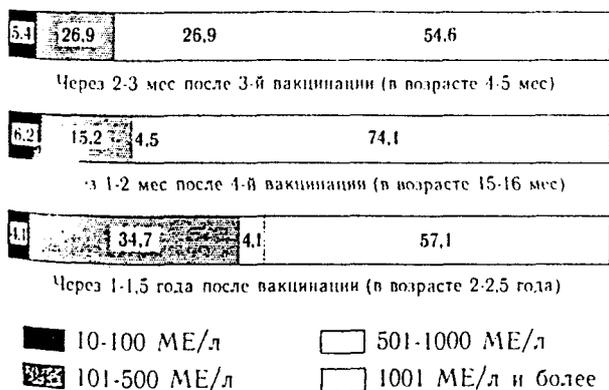


Рис. 2. Частота обнаружения разных уровней анти-НВs у детей, родившихся у носителей НВs-антигена, иммунизированных вакциной ENGERIX B, в зависимости от сроков обследования (в процентах).

Еще более значимые различия были получены при сравнении частоты обнаружения НВsAg среди детей, вакцинированных против ГВ, и детей, составивших группу сравнения. В первой группе у 3,9% детей этот антиген выявили после 3-й вакцинации (в возрасте 4 – 5 мес) и у 1,8% – после 4-й (15 – 16 мес), в группе сравнения – соответственно у 27,3 и 27,1% детей (см.рис.1). Таким образом, результаты применения вакцины ENGERIX B у детей, родившихся у носителей НВsAg, свидетельствуют о ее высокой иммуногенной активности и отчетливом протективном действии в отношении НВ-вирусной инфекции.

О высокой эффективности вакцинопрофилактики ГВ среди новорожденных в регионах с высоким уровнем носительства НВsAg (Тува – 9,8%) свидетельствуют данные о регистрации в Тuve в 1990 – 1993 гг. желтушных форм НВ-вирусной инфекции среди 7264 привитых (0,7 на 1000 детей этой группы) и 3109 детей, составивших в этой республике группу сравнения (13,5). Следовательно, проведение вакцинации против ГВ всех новорожденных в таких регионах позволяет значительно уменьшить среди них заболеваемость этой инфекцией и повлиять на частоту хронического носительства НВ-вируса в популяции.

Обследование на наличие маркеров НВ-вирусной инфекции медицинских работников, 3-кратно вакцинированных против ГВ и не имевших этих маркеров до вакцинации, позволило выявить анти-НВs в протективных титрах (более 10 МЕ/л) у 92,3% из них через 1 мес после завершения курса и у 79,1% – через 1 год

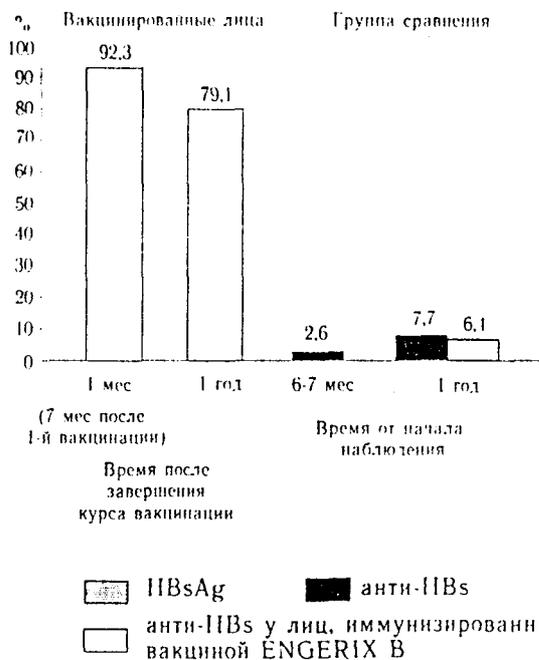


Рис. 3а. Частота обнаружения методом ИФА разных уровней анти-НВs у медицинских работников, иммунизированных вакциной ENGERIX B, и лиц, составивших группу сравнения, в зависимости от сроков обследования.

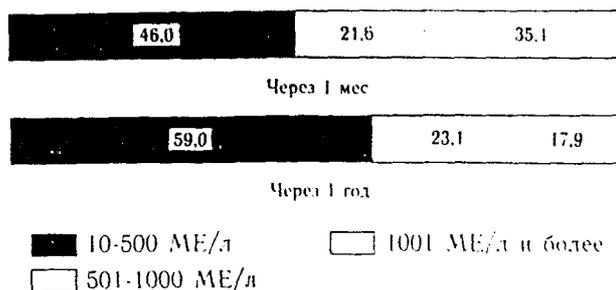


Рис. 3б. Частота обнаружения разных уровней анти-НВs у медицинских работников, иммунизированных вакциной ENGERIX B, через 1 мес и через 1 год после завершения курса вакцинации (в процентах).

(рис. 3). На рисунке представлены также уровни анти-НВs, выявленные в эти сроки у вакцинированных медиков.

Вакцинация выпускников медучилищ, у которых предварительно было исключено наличие маркеров ГВ, привела к появлению анти-НВs в протективных титрах у 93,9% через 1 мес после завершения курса иммунизации и у 82,5% — через 1 год (рис. 4). Следует отметить, что ни у одного из привитых медработников и учащихся медучилищ в течение года, прошедшего после окончания курса вакцинации, не были зарегистрированы ГВ и НВs-антигемемия. Вместе с тем заболеваемость ГВ среди медиков группы сравнения составила 12,9 на 1000, а НВsAg тестировали в те же сроки в этой группе у 6,4% (см. рис. 3). Среди невакцинированных учащихся медучилищ через 1 год после начала их работы в лечебных учреждениях НВsAg был выявлен у 6,2% (см. рис. 4).

У детей, находящихся в специнтернатах, после завершения курса вакцинации анти-НВs обнаруживали с такой же частотой, как и в других указанных группах риска.

Наконец, рассмотрим результаты вакцинопрофилактики ГВ у пациентов отделений гемодиализа, составляющих одну из групп с наиболее высоким риском заражения НВ-вирусом (достаточно отметить, что НВsAg тестировали у 11,9% таких больных). Вакцинацию против ГВ этих больных (после предварительного отбора среди них лиц, не имевших в крови НВsAg и анти-НВs) проводили четырехкратно (по схеме 0-1-2-6 мес), вводя им двойные дозы вакцины ENGERIX B. В результате через 1 мес после окончания курса вакцинации анти-НВs в протективных титрах были обнаружены у 76,5% привитых больных, а через 1 год — только у 53,3%. Эти данные свидетельствуют о необходимости дальнейшего совершенствования схем вакцинопрофилактики ГВ у больных отделений гемодиализа (возможно, необходимо дополнительное введение вакцины через 1 год, перспективным может оказаться и одновременное назначение иммуномодуляторов, учитывая имеющиеся у этих больных нарушения в иммунном статусе). Нестойкость поствакцинального иммунитета у пациентов отделений гемодиализа, вероятно, объясняет тот факт, что спустя 1-

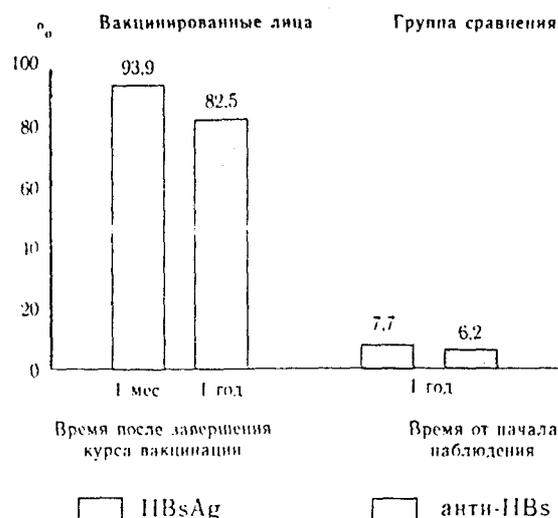


Рис. 4. Результаты определения методом ИФА маркеров вируса гепатита В у учащихся медучилищ, иммунизированных вакциной ENGERIX B, и лиц, составивших группу сравнения.

1,5 года после завершения курса 4-кратной вакцинации заболеваемость манифестными формами ГВ среди привитых больных была ниже, чем в группе сравнения, всего в 2,4 раза (рис. 5).

При применении вакцины ENGERIX B ни в одном случае не были зарегистрированы поствакцинальные осложнения. Побочные реакции были выражены слабо, и выявляли их редко (у 13,0% вакцинированных взрослых), причем, как правило, лишь после первой прививки. В большинстве случаев реакции на введение вакцины были местными (чаще всего в виде слабой болезненности, гиперемии и зуда кожи, небольшого уплотнения в месте введения вакцины). Все эти

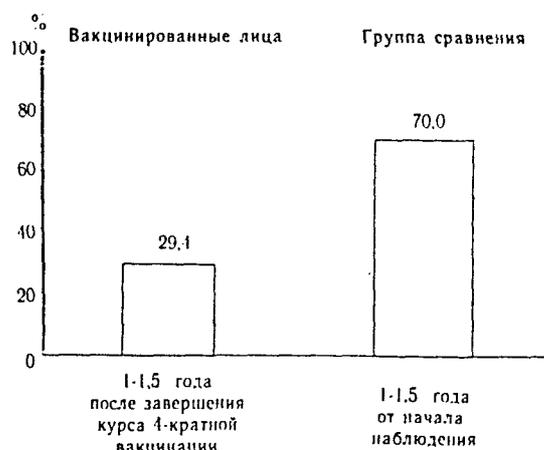


Рис. 5. Заболеваемость манифестными формами гепатита В пациентов отделений гемодиализа, иммунизированных вакциной ENGERIX B, и больных, составивших группу сравнения (на 1000 пациентов каждой группы).

реакции были быстропроходящими (исчезали в течение 1 – 3 дней) и не требовали лечения. У 16,7% вакцинированных новорожденных слабовыраженные местные реакции изолированно возникали после 1-й иммунизации, у 7,1% – после 2-й, у 3,0% – после 3-й и у 2,4% – после 4-й. Общие поствакцинальные реакции (в виде нарушения сна, повышенной возбудимости, испептических явлений, повышения температуры тела до субфебрильной) также были выражены слабо и возникали лишь после 1-й и 2-й вакцинации соответственно у 4,2 и 1,4% привитых).

Таким образом, результаты применения вакцины ENGERIX В среди лиц, составляющих группы высокого риска заражения HB-вирусом, свидетельствуют о высокой иммуногенной активности, профилактической эффективности, проявляющейся в выраженном протективном действии в отношении HB-вирусной инфекции, слабой реактогенности и безопасности. Полученные данные свидетельствуют о необходимости широкого распространения накопленного опыта использования генноинженерных вакцин против HB прежде всего в группах риска, быстрейшей организации промышленного выпуска отечественной вакцины, проведения дальнейшего изучения длительности и напряженности поствакцинального иммунитета, а также поиска наиболее рациональных схем введения вакцины и ее доз в отдельных группах (в частности, среди больных с циррозом печени и гемодиализа).

Перспективным является проведение вакцинации против HB всех новорожденных, в первую очередь на территориях с высокими уровнями заболеваемости HB и носительства HBsAg. Именно это может иметь решающее значение в резком снижении заболеваемости HB и повлиять на уровень носительства HBsAg.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Блюсер А.Ф., Новицкий И.Н. Вирусные гепатиты. – Рига: Звайгзне. – 1988.
2. Буриев А.Я. Значение различных путей передачи HB- и дельта-вирусов на территории с высокой активностью эпидемического процесса и оценка эффективности профилактических мероприятий: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1991.
3. Горбунов М.А., Павлова Л.И., Носкова А.В. и др. Сравнительная оценка иммуногенности и реактогенности рекомбинантных вакцин против гепатита В // *Вопр. вирусол.* – 1993. – № 5. – С.216-218.
4. Жданов В.М., Ананьев В.А., Стаханова В.М. Вирусные гепатиты. – М.: Медицина, 1986.
5. Исков В.Н., Горбунов М.А., Ананьев В.А. и др. Изучение субъединичной плазменной вакцины против гепатита В в полевых испытаниях // *Журн. микробиол.* – 1990. – № 6. – С.53-57.
6. Михайлов М.И. Гепатит В – аспекты изучения // *Вопр. вирусол.* – 1990. – № 4. – С.268-279.
7. Муляр И.С. Широта распространения маркеров гепатитов В и С у воспитанников детских интернатных учреждений и вакцинопрофилактика HB-вирусной инфекции среди них: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1993.
8. Савин Е.А. Широта распространения маркеров гепатитов В и С в группах высокого риска инфицирования и вакцинопрофилактика среди них HB-вирусной инфекции: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1992.
9. Хухлович П.А., Вязов С.О., Шахгильдян И.В. Изучение иммунологической и эпидемиологической эффективности вакцины HeVac В против гепатита В в группах высокого риска инфицирования // *Вопр. вирусол.* – 1985. – № 3. – С.330-333.
10. Хухлович П.А., Шахгильдян И.В., Савин Е.А. и др. Результаты применения генно-инженерной вакцины ENGERIX В в группах высокого риска заражения HB-вирусом / Актуальные проблемы инфекционной патологии: Материалы науч. конференции, посвященной 70-летию Института им. Пастера. Ч.2. – СПб, 1993. – С.116.
11. Шахгильдян И.В., Онищенко Г.Г., Хухлович П.А. и др. Итоги изучения и нерешенные вопросы эпидемиологии и профилактики парентеральных вирусных гепатитов в России // *Журн. микробиол.* – 1994. – № 5. – С.26-32.
12. Шахгильдян И.В., Хухлович П.А., Савин Е.А. и др. Риск инфицирования вирусами гепатитов В и С медицинских работников, больных отделений гемодиализа и вакцинопрофилактика среди них HB-вирусной инфекции // *Вопр. вирусол.* – 1994. – № 5. – С.226-229.
13. Control of Viral Hepatitis in Europe. Report on a WHO Working Group (WHO Regional Office For Europe). – Copenhagen, 1992.