

ХОРОНЖЕВСЬКА І.С., СЧАСТНИЙ Е.Й.,
ШАХПІЛЬДЯН Й.В., ШАРЛАЙ М.М., КУЗІН С.М.,
МАРТИНЮК Г.А., ЯЦЕНЯ Л.О., ХАРИТОНЮК Р.О.,
МУХА Ю.С.

Рівненська обласна санепідстанція, Україна

НДІ вірусології ім. Д.І. Івановського РАМН, Москва, Росія

УДК: 616. 36-002: 614.47

ВАКЦИНАЦІЯ ПРОТИ ВІРУСНОГО ГЕПАТИТУ В ВИХОВАНЦІВ ДИТЯЧИХ ІНТЕРНАТНИХ УСТАНОВ

ключові слова:

*гепатит В, вакцинація проти вірусного
гепатиту В, концентрації антитіл*

Вступ. Профілактика вірусного гепатиту В (ГВ) — одна із найбільш актуальних проблем охорони здоров'я. Це пов'язано з тим, що у 5-8 % хворих ГВ (частіше всього при сукупності з дельта-вірусною інфекцією) формуються хронічні форми захворювання з розвитком в подальшому у частини цих хворих цирозу і первинного раку печінки [1, 2].

Оцінка істинної активності епідемічного процесу ГВ ускладнюється тим, що при цій інфекції яскраво виражено поліморфізм клінічних проявів хвороби — від безжовтушних і стертих до тяжких і навіть фульмінантних форм. Відзначено, що тенденція до хронізації процесу вища при безжовтушних варіантах хвороби, перехід у хронічну форму частіше спостерігається у дітей і осіб з імунodefіцитними станами.

У наших дослідженнях було показано, що на території Північно-Західної України співвідношення зареєстрованих випадків ГВ до осіб із стертими проявами хвороби протягом перших 5 років життя становить 1:178 (показник "маніфесності" (ПМ) — 0,6%), у віці 5-15 років — 1:55 (ПМ — 1,8%), у віці 15-25 років — 1:21 (ПМ — 4,7%). Ці дані засвідчили, що в молодших вікових групах населення території безжовтушні і субклінічні варіанти ГВ більше переважають над жовтушними, ніж у старших вікових групах.

Ситуація ускладнюється ще й тому, що у випадку інфікування вірусом ГВ на все життя "носіями" HBsAg стають 90% новонароджених дітей, 50% дітей віком до одного року, 20% хворих віком старше 1 року, а при інфікуванні у дорослому віці — 5% хворих [4].

Таким чином, в практичних умовах реєструються лише гострі і частково хронічні форми ГВ, а також безсимптомні варіанти інфекції (так звані "носії" HBsAg) при обмеженому обстеженні осіб, які належать до групи ризику. Головна частина осіб з безсимптомним перебігом хвороби, що в багато разів переважає за своїми масштабами кількість зареєстрованих випадків ГВ, залишається поза увагою лікарів.

Створення вакцин проти ГВ (в 1982 році — плазменних, а в 1986 році — генно-інженерних) є великим досягненням сучасної світової медичної науки.

Проведення в багатьох країнах світу широких програм вакцинопрофілактики ГВ призвело до різкого зниження рівня захворюваності цією інфекцією, знизилась також летальність і частота формування хронічних форм. Сьогодні про вакцину проти ГВ говорять як про першу вакцину проти раку печінки, а гепатит В відносять до інфекцій, які керуються методом специфічної профілактики [6].

Вихованці дитячих інтернатних установ належать до групи "високого ризику" інфікування вірусом гепатиту В [5, 7].

В закритих дитячих колективах нерідко формуються вогнища ГВ, поширення НВ-вірусної інфекції там може відбуватись як штучним, так і природним шляхами.

Однак у доступній нам літературі були відсутні дані про результати вакцинопрофілактики ГВ серед вихованців дитячих інтернатних установ в Україні.

Метою даної роботи було вивчення епідеміологічної ефективності і особливостей імуногенної активності вакцини Engerix-B фірми СмітКляйн Бічем при проведенні вакцинопрофілактики вірусного гепатиту В серед вихованців дитячих інтернатних установ з обтяженим преморбідним фоном.

Матеріали та методи

Дослідження проводили на території Північно-Західної України в м. Рівне і Рівненській області в 1990-1994 роках.

На наявність специфічних маркерів ГВ (HBsAg, анти-HBs, анти-HBc сум.) були обстежені 487 вихованців 5 дитячих інтернатних установ області (з них дітей до 14 років було 410 чол.) і 623 дитини віком від 7 міс. до 14 років.

66 вихованців дитячих інтернатних установ в січні - вересні 1992 року були охоплені вакцинацією проти ГВ дріжджовою рекомбінантною генно-інженерною вакциною Engerix-B фірми СмітКляйн Бічем, яка містила 20 мкг HBsAg в 1,0 мл. Вихованців прищеплювали після попереднього скринінгу на наявність HBsAg, анти-HBs і анти-HBc сум. за стандартною схемою 0-1-6 місяців.

Сироватки крові вакцинованих дітей були обстежені на анти-HBs через місяць після другого і третього щеплень, а 30 сироваток повністю прищеплених вихованців інтернатів були додатково обстежені на HBsAg і анти-HBc сум. через місяць після закінчення вакцинації.

Окремо проводили спостереження протягом 6-12 міс. за 110 дітьми інтернатів, які не отримали щеплень проти ГВ і не мали маркери ГВ при першому дослідженні: 34 таких дітей знаходились в групах, де не було виявлено "носіїв" HBsAg, 35 чол. перебували в групах, де були виявлені "носії" HBsAg без HBeAg, а 41 чол. знаходились в групах, де "носії" HBsAg мали і HBeAg.

Сироватки досліджувались в НДІ вірусології ім. Д.І. Івановського РАМН у Москві. Маркери НВ-вірусної інфекції (HBsAg, анти-HBs, сумарні анти-HBc) визначали методом імуноферментного аналізу (ІФА) з допомогою комерційних тест-систем Н. Новгородського НДІ епідеміології і мікробіології Мінздраву Росії. Усі позитивні результати підтверджували в реакції нейтралізації.

Сироватки крові після щеплень вакциною Engerix-B додатково були обстежені на анти- HBs методом ІФА з допомогою тест-систем СП "Діаплюс" фірми Хоффманн ла Рош (Швейцарія).

Результати дослідження та їх обговорення

За даними офіційної статистики Рівненської області за 1990 - 1999 роки показники захворюваності ГВ серед дітей коливались в межах 1,7 на 100 тисяч дитячого населення в 1998 році до 0,3 в 1995 році. Показники захворюваності ГВ серед дорослих були значно вищі і коливались від 20,7 в 1990 році до 14,9 в 1995 році.

В дитячих інтернатних установах офіційно випадки гострого ГВ за період спостереження не були зареєстровані. Однак результати серологічних досліджень на наявність маркерів ГВ у вихованців інтернатів дозволили віднести їх до групи високого ризику інфікування вірусом ГВ.

При дослідженні сироваток крові 410 вихованців інтернатів віком від 7 міс. до 14 років сума маркерів ГВ (HBsAg, анти-HBs, сум. анти-HBc) була виявлена у 28,3% (116 чол.), в тому числі HBsAg — у 8,3% (34 чол.), що було достовірно вище,

ніж серед 623 дітей популяції, де сума маркерів ГВ була виявлена у 8,0 %, в тому числі HBsAg — у 1,6% дітей ($p < 0,001$).

У вихованців різних інтернатних установ сумарно маркери ГВ виявляли від 11,8% (в т. ч. HBsAg — 3,2%) в міському будинку дитини до 56,4% (в т. ч. HBsAg — 20,0%) в сільському дитячому будинку, де виховувались діти з затримкою психомоторного розвитку. В сільському спецінтернаті для дітей з порушенням функції ЦНС (хвороба Дауна, дитячий церебральний параліч (ДЦП), розумова відсталість) сума маркерів ГВ становила 50,0%, (HBsAg був виділений у 17,9% вихованців).

Відзначалось різке наростання частоти виявлення суми маркерів ГВ у дітей інтернатних установ із збільшенням віку від 7,8% в групі 1-2 роки до 32,1% в 10 - 14 років і 51,4% в 15 - 19 років.

Частота виявлення HBsAg також мала тенденцію до росту із збільшенням віку (від 2,6% в 1-2 роки до 12,3% в 10-14 років і далі до 14,3% в 15-19 років).

Наші спостереження показали, що в дитячих інтернатних установах проходила активна реалізація різних шляхів передачі HB-вірусної інфекції, в тому числі неартифіціальних. В групах (класах) установ, де знаходились "носії" HBsAg, специфічні маркери ГВ були виявлені у $45,3 \pm 2,9\%$ осіб, що було в 3,3 рази частіше, ніж в групах порівняння — $13,9 \pm 2,4\%$ (чисельність груп 285 і 202 чоловік). Найбільш високі показники інфікування вірусом ГВ були виявлені у вогнищах, де "носії" HBsAg мали HBeAg : із 151 вихованців, які спілкувались з ними, маркери ГВ були виявлені у $54,3 \pm 4,5\%$.

Слід відзначити, що ризик інфікування вірусом ГВ залежав від тривалості перебування в інтернаті: у 126 вихованців, які знаходились в інтернаті менше одного року, маркери ГВ були виявлені у $23,0 \pm 3,7\%$, а у 154 дітей, які були там протягом 3 - 5 років, аналогічний показник був достовірно вищий — $58,1 \pm 3,9\%$ ($p < 0,001$).

Найбільш часто маркери ГВ були виявлені у вихованців інтернатів з захворюваннями ЦНС — 52,9%, в тому числі з хворобою Дауна — 68,0%, що було в 1,6-2,1 рази вище показників інфікування вихованців з іншими захворюваннями (32,4%) і в 2,7-3,5 рази вище, ніж серед вихованців без виявлених захворювань (19,6%).

На наш погляд, крім підвищеного парентерального навантаження, у хворих з порушенням функції ЦНС відмічалась більша можливість реалізації природного шляху передачі, що могло сприяти неартифіціальному поширенню цієї інфекції серед них. При деяких патологічних станах велику роль могли відігравати імунodefіцитні і імуногенетичні стани (хвороба Дауна) тощо.

66 вихованців інтернатів, серонегативних при першому дослідженні, були охоплені щепленнями вакциною Engerix-B фірми Сміт Кляйн Бічем. Повністю три щеплення отримали 52 чол.

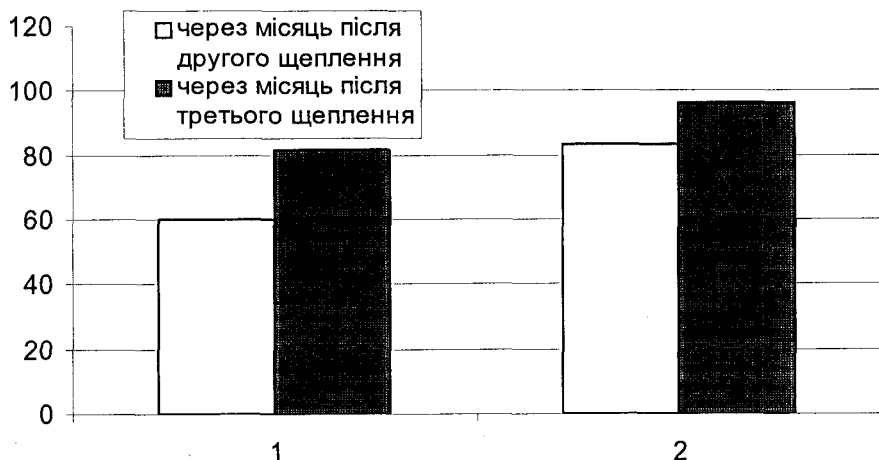
20 дітей дитячих будинків віком 4-7 років були щеплені вакциною, яка містила в одній дозі 10 мкг HBsAg (прищеплені дозою 10 мкг HBsAg), а 32 вихованці "спецінтернату" для дітей з порушенням функції центральної нервової системи (ЦНС) віком 8-19 років були прищеплені вакциною, яка містила в одній дозі 20 мкг HbsAg (прищеплені дозою 20 мкг HBsAg).

Імунопрофілактика проводилась дітям з обтяженим преморбідним фоном, що могло знижувати імуногенність препарату у деяких із вакцинованих із хронічною патологією. Серед 20 прищеплених дозою 10 мкг HBsAg дітей у 9 чол. (45,0%) спостерігалось збільшення щитовидної залози, ще 10 (50,0%) дітей часто хворіли на нежить. Серед 32 вихованців, прищеплених дозою 20 мкг HBsAg, у 7 чол. відмічався дитячий церебральний параліч, у 3 чол. — хвороба Дауна, ще 22 чол. страждали розумовою відсталістю.

Необхідно відмітити, що вакцина була ареактогенна, реакцій на щеплення не зафіксовано. Щеплення проти ГВ в нашому досліді ми проводили з інтервалом 2 місяці від інших щеплень.

Через місяць після другого щеплення дозою 10 мкг HBsAg були обстежені 20 дітей, із них анти- HBs в протективних титрах (більше 10 МЕ/л) були виявлені у 60,0% (12 чол.), необхідно ще раз підкреслити, що це були діти із гіперплазією щи-

товидної залози і часто хворіючі на нежить (малюнок 1). Концентрації анти- HBs серед них розподілились наступним чином: 10 – 100 МЕ/л – у 58,3% (7 чол.), 100 - 500 МЕ/л – у 33,3% (4 чол.), 500 - 1000 МЕ/л – у 8,4% (1 чол.), концентрації антитіл вище 1000 МЕ/л не були виявлені.



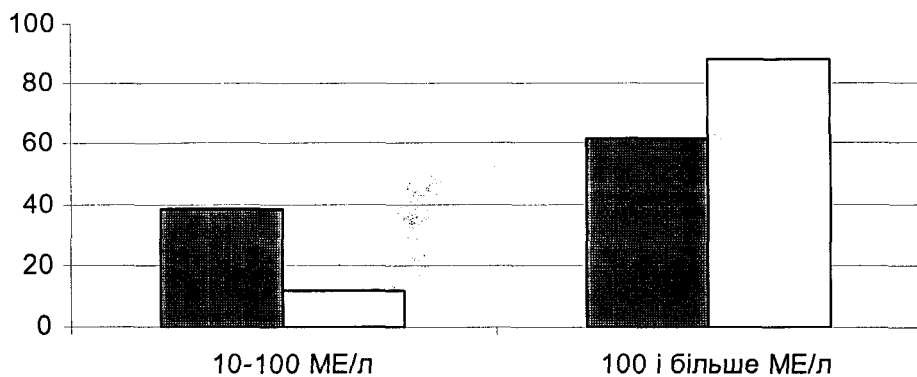
Малюнок 1

Частота виявлення поствакцинальних анти- HBs в протективних титрах (10 МЕ/л і вище) у прищеплених вихованців дитячих інтернатних установ

1 — діти дитячих будинків віком 4 - 7 років прищеплені вакциною, яка містила в одній дозі 10 мкг HBsAg;

2 — вихованці спецінтернату для дітей з порушенням функції ЦНС віком 8 - 19 років прищеплені вакциною, яка містила в одній дозі 20 мкг HBsAg

Через місяць після третього щеплення дозою 10 мкг HBsAg були обстежені 16 дітей, з них анти- HBs в протективних титрах були виявлені у 81,3% (13 чол.). Концентрації поствакцинальних анти- HBs зросли, титри були наступні: 10-100 МЕ/л — у 38,5% (5 чол.), 100-500 МЕ/л — у 7,7% (1 чол.), 500-1000 МЕ/л — у 7,7% (1 чол.), вище 1000 МЕ/л — у 46,1% (6 чол.) Таким чином, низькі концентрації поствакцинальних антитіл (10-100 МЕ/л) були виявлені у 38,5% дітей, прищеплених трьохкратно вакциною, яка містила 10 мкг HBsAg в одній дозі, а у 61,5% були відмічені високі концентрації антитіл (100-1000 МЕ/л) (малюнок 2).



■ діти дитячих будинків віком 4 - 7 років прищеплені вакциною, яка містила в одній дозі 10 мкг. HBsAg

□ вихованці спецінтернату для дітей з порушенням функції ЦНС віком 8 - 19 років прищеплені вакциною, яка містила 20 мкг HBsAg

Малюнок 2

Частота виявлення різних концентрацій поствакцинальних анти- HBs через місяць після третього щеплення у вихованців дитячих інтернатних установ

Із 32 вихованців з патологією ЦНС, які прищеплювались дозою 20 мкг HBsAg, через місяць після другого щеплення були обстежені 30 чол., із них у 83,3% (25 чол.) анти-HBs виявлені в захисних титрах. Частота виявлення анти-HBs в концентрації від 10 до 100 МЕ/л серед них становила 28,0% (7 чол.), 100-500 МЕ/л — 40,0% (10 чол.), 500-1000 МЕ/л — 32,0% (8 чол.), титри більше 1000 МЕ/л не були виявлені. Через місяць після третього щеплення були обстежені 26 вихованців, з них у 96,2% (25 чол.) виявлені антитіла до HBsAg, концентрації були наступні: 10-100 МЕ/л — у 12,0% (3 чол.), 100-500 МЕ/л — у 20,0% (5 чол.), 500-1000 МЕ/л — 20,0% (5 чол.), вище 1000 МЕ/л — у 48,0% (12 чол.). Отже, низькі концентрації поствакцинальних антитіл (10-100 МЕ/л) були виявлені у 12,0% вихованців, прищеплених трьохкратно вакциною, яка містила 20мкг HBsAg в одній дозі, а у 88% осіб були відмічені високі титри антитіл (100-1000 МЕ/л) (малюнок 2).

Таким чином, через місяць після третього щеплення вакциною Engerix-B в обох групах прищеплених (дозою 10 мкг і 20 мкг HBsAg) відмічено зміщення концентрацій поствакцинальних антитіл в бік їх зростання.

Застосування вакцини Engerix-B, яка містила в одній дозі 20 мкг HBsAg у вихованців інтернатів з патологією ЦНС, забезпечило достатню імунну відповідь і привело до появи анти- HBs в захисних титрах у 96,2% прищеплених, в той час як застосування вакцини, яка містила в одній дозі 10 мкг HBsAg у дітей інтернатів віком 4-7 років з обтяженим преморбідним фоном, дало позитивну сероконверсію лише у 81,3% дітей.

За повідомленням Баринського І.Ф. і співавт. (1994) спільне застосування вакцини Engerix-B і імуномодуляторів достовірно активізує продукцію специфічних антитіл [3]. На наш погляд, у дітей 4-7 років інтернатних установ з обтяженим преморбідним фоном доцільно застосовувати вакцину Engerix-B, яка містить в одній дозі 10 мкг HBsAg, спільно з імуномодуляторами.

Через місяць після третього щеплення сироватки крові 14 дітей дитячих будинків, які були щеплені дозою 10 мкг HBsAg, і 16 вихованців "спеціалізованого" для дітей з порушенням функції ЦНС, щеплених дозою 20 мкг HBsAg за стандартною схемою 0-1-6, додатково були обстежені на HBsAg і анти-HBs сум. Слід ще раз підкреслити, що безпосередньо перед проведенням першого щеплення у цих дітей в сироватці крові не були тестовані анти-HBs сумарні. У 14 щеплених дітей дитячих будинків через місяць після третього щеплення HBsAg і анти-HBs сум. не були виявлені. Необхідно відзначити, що із 8 вказаних дітей дитячих будинків перебували в групах, де не було виявлено "носіїв" HBsAg, а 6 осіб знаходились в групах, де були "носії" HBsAg без HBeAg.

Водночас серед 16 вихованців "спеціалізованого" для дітей з порушеннями функції ЦНС, які знаходились в групах, де перебували "носії" HBsAg і HBeAg, через 1 місяць після третього щеплення HBsAg не був виявлений, однак у 4 чол. були тестовані анти-HBs сум, що, на наш погляд, могло свідчити про захисну роль вакцинації в активному вогнищі ГВ.

В контрольній групі серед 41 нещеплених серонегативних дітей інтернатів, які знаходились в групах, де перебували "носії" HBsAg і HBeAg, через 6-12 місяців маркери ГВ з'явилися у 34,1% (14 чол.), в тому числі HBsAg — у 9,8% (4 чол.); серед 35 таких вихованців, які перебували в групах, де були "носії" HBsAg без HBeAg, маркери ГВ були виявлені у 22,9% (8 чол.), в тому числі HBsAg — у 5,7% (2 чол.) Серед 34 нещеплених дітей, які знаходились в групах, де не було виявлено "носіїв" HBsAg, за період спостереження лише у 11,8% (4 чол.) з'явилися анти-HBs сум.

Таким чином, отримані результати свідчать про необхідність вакцинопрофілактики HB-вірусної інфекції серед вихованців дитячих інтернатних установ. В групах, де перебувають "носії" HBsAg, доцільно використовувати 4-разове введення вакцини за схемою 0-1-2-12 місяців, а в групах, де не виявлено "носіїв" HBsAg, вакцинацію можна проводити за стандартною схемою 0-1-6 місяців. На думку ряду авторів, в установах для розумово відсталих дітей, де відбувається інтенсивне інфікування вірусом ГВ, бажано застосовувати поряд з вакциною і специфічний імуноглобулін [8].

Висновок

Отримані результати показали, що вихованці дитячих інтернатних установ належать до групи високого ризику інфікування вірусом ГВ і серед них першочергово необхідно проводити специфічну профілактику.

Результати проведених досліджень свідчать про високу імуногенність і слабку реактогенність вакцини Engerix-B. При щепленні вихованців інтернатів з порушенням функції ЦНС вакциною, яка містила в одній дозі 20 мкг HBsAg, антитіла до вірусу ГВ в захисних титрах були виявлені у 96,2% прищеплених.

На наш погляд, дітей дитячих будинків з обтяженим преморбідним фоном віком 4-7 років доцільно прищеплювати проти ГВ вакциною Engerix-B, яка містить в одній дозі 10 мкг HBsAg, сумісно із застосуванням імуномодуляторів

У дитячих інтернатних установах, в групах, де перебувають "носії" HBsAg, доцільно застосовувати чотирьохразове введення вакцини за схемою 0 - 1 - 2 - 12 місяців, а в групах, де не виявлено "носіїв" HBsAg, вакцинацію можна проводити за стандартною схемою 0 - 1 - 6 місяців.

ЛІТЕРАТУРА

1. Балаян М.С., Михайлов М.И. Энциклопедический словарь — вирусные гепатиты. — Амипресс, Москва, 1999. — 296 с.
2. Герасун Б. Вирусный гепатит В — ВН-вирусная инфекция. — Львів: "Вільна Україна", 1993. — 173 с.
3. Баринский И.Ф., Лычева И.А., Сутина И.А., Посева Т.А., Грановский Н.Н. Эффективность в эксперименте вакцинации рекомбинантной дрожжевой вакциной против гепатита В в сочетании с иммуномодуляторами // Вопр. вирусол. — 1994. — №1. — С. 21-24.
4. Львов Д.К. // Медицина для всех. — 1996. — №1. — С. 2-3.
5. Михайлов М.И., Семенов Т.А., Лось В.И. и др. Выявление маркеров инфицирования вирусом гепатита В в коллективе // Журн. микробиол. — 1998. — №10. — С. -30.
6. Шахгильдян И.В., Михайлов М.И., Хухлович П.А., Ананьев В.А., Клименко С.М. Вакцинопрофилактика гепатита В — мировой опыт и его реализация в России. Уральское медицинское обозрение. Тематическое приложение. — 1998: (1). — С. 4-8.
7. Van Damme P., Meheus A. (1989) Hepatitis B in mental handicap hospitals. Jhe Lancet (15): 840-841
8. Vodopija L., Ljubcic M., Baklaic Z. // Lancet — 1989 — Novem 11-p. 1161-1162.

УДК: 615. 371:616.32-002

Хоронжевская И.С., Счастный Е.И.,
Шахгильдян И.В., Шарлай М.М., Кузин С.М.,
Мартинюк Г.А., Яценя Л.О.,
Харитонюк Р.О., Муха Ю.С.

Вакцинопрофилактика вирусного гепатита В среди воспитанников детских интернатных учреждений

Воспитанники 5 детских интернатных учреждений Северо-Западной Украины были обследованы на маркеры гепатита В (HB) в 1990-1994 годах. 66 воспитанников были охвачены вакцинацией против HB-вирусной инфекции вакциной "Engerix-B".

Вакцинация воспитанников 8-19 лет вакциной "Engerix-B" в дозе 20 мг HBsAg была достаточно иммунологически эффективна (96,2%).

В детских интернатных учреждениях, в группах, где находятся "носители" HBsAg, целесообразно применять четырехкратное введение вакцины по схеме 0-1-2-12 месяцев, а в группах, где не выявлено носителей HBsAg, вакцинацию можно проводить по стандартной схеме 0-1-6 месяцев.

UDK: 615. 371:616.32-002

Choronzhevskaya I.S., Schastny E.I.,
Shahgildian I.V., Sharlay M.M., Kuzin S.M.,
Martiniuk G.A., Yatsenia L.O.,
Charitoniuk R.O., Muha Yu.S.

Vaccinoprophylaxis of virus hepatitis B among boarding school children

Within 1991-94 children of 5 boarding schools in the North-West Ukraine has been studied to look for hepatitis B markers. 66 children received vaccination against above infection using vaccine "ENERGIX-B". This vaccination of children aged 8-19 years in dose 20 mg HBsAg was enough effective (96,2%). 4-fold injection of vaccine in accordance with scheme 0-1-2-12 month should be recommended for children of boarder schools in the cases that carries HBsAg are presenting. In the groups, where these carriers are not presenting vaccination may be performed in accordance to a standard scheme 0-1-6 month.