

Профилактика гепатитов А и В у больных хроническими вирусными гепатитами В, С, В + С

О.Л. Соболевская, О.В. Корочкина

ГОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» (rector@gma.nnov.ru)

Резюме

Изучена эффективность вакцинации препаратом Хаврикс 1440 (GlaxoSmithKline, Бельгия) 39 больных хроническими вирусными гепатитами В, С, В + С и препаратом Энджерикс В (GlaxoSmithKline, Бельгия) 17 больных хроническим гепатитом С сравнительно со здоровыми. В результате проведенных исследований показано высокое иммуногенное действие обеих вакцин: протективный уровень поствакцинальных антител против гепатита А зарегистрирован у 94,8% больных хроническими вирусными гепатитами, протективный уровень поствакцинальных антител против гепатита В – у 94,1% больных хроническим гепатитом С. Средняя геометрическая титров поствакцинальных антител у больных была близка к таковой у привитых здоровых лиц ($P > 0,05$). Вакцинация ни у одного из привитых больных хроническими гепатитами не вызвала обострения инфекционного процесса. Перспективным путем специфической профилактики гепатитов А и В в России можно считать применение комбинированной вакцины Твинрикс (GlaxoSmithKline, Бельгия) одновременно против обоих гепатитов.

Ключевые слова: хронические вирусные гепатиты В, С, В + С; вакцинация; Хаврикс 1440; Энджерикс В; Твинрикс

Prevention of Hepatitis A and B Patients with Chronic Viral Hepatitis B, C, B + C

O.L. Sobolevskaya, O.V. Korochkina

Nizhny Novgorod State Medical Academy (rector@gma.nnov.ru)

Abstract

Efficacy of vaccination of vaccine Havrix 1440 (GlaxoSmithKline, Belgium), 39 patients with chronic viral hepatitis B, C, B + C and vaccine Engerix B (GlaxoSmithKline, Belgium), 17 patients with chronic hepatitis C compared with the healthy. As a result, studies have shown high immunogenic effect of both vaccines: protective level of vaccination against hepatitis A antibodies in patients with chronic viral hepatitis was recorded in 94.8%, protective level of antibodies against hepatitis B vaccination in patients with chronic hepatitis C – at 94.1%. Geometric mean titers post-vaccination antibodies in patients was close to that of vaccinated healthy persons ($P > 0,05$). None of the vaccinated group of patients with chronic hepatitis B vaccination does not cause aggravation of the infectious process. The way forward is specific prevention of hepatitis A and B in Russia can be considered the use of combined vaccines Twinrix (GlaxoSmithKline, Belgium) simultaneously against both hepatitis.

Key words: chronic viral hepatitis B, C, B + C; vaccination; Havrix 1440; Engerix B; Twinrix

Введение

Вирусные гепатиты широко распространены во всех странах мира и до настоящего времени сохраняют важное социально-экономическое значение. По разным литературным данным, хроническим гепатитом С (ХГС) поражено в мире от 170 до 200 млн человек, а хроническим гепатитом В (ХГВ) – еще больше, от 350 до 400 млн человек, и около 30 млн человек инфицированы сразу обоими вирусами – ВГВ/ВГС [2 – 4]. Формирование ХГВ наблюдается у 15% взрослых больных и у 40 – 70% детей, перенесших острую ГВ-инфекцию, а после инфицирования вирусом гепатита С – у 80 – 90%. Примерно у 30 – 40% больных ХГС развивается цирроз печени (ЦП), высок риск развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), при ХГВ вероятность ЦП – 5 – 10%, существует риск возникновения ГЦК [2 – 4]. Микст-инфекция ГВ/ГС является значимым и независимым фактором прогрессирования хронической патологии печени с более частым и быстрым развитием ЦП и ГЦК, чем при хронических моногепатитах В и С [4]. В свою очередь, суперинфекция гепатита А (ГА) у больных ХГВ и ХГС может спровоцировать более тяжелое течение заболевания – вплоть до развития фульминантного

гепатита (27,5 – 41%), возникновения холестатического и аутоиммунного компонентов в процессе развития заболевания [1, 5]. В связи с этим особое значение приобретает вакцинация против ГА больных ХГВ, ХГС, ХГВ + ХГС и против гепатита В – больных ХГС.

Цель исследования – оценка напряженности поствакцинального иммунитета у больных хроническими вирусными гепатитами после проведения вакцинации против гепатитов А и В сравнительно со здоровыми.

Материалы и методы

В исследование были включены 60 здоровых лиц и 56 больных хроническими вирусными гепатитами, находящихся на диспансерном учете в ИКБ № 2 г. Нижнего Новгорода (у 35 больных – ХГС, у 10 – ХГВ и у 11 – ХГВ + ХГС). Ни у одного из 56 больных хроническими вирусными гепатитами не наблюдалось ферментативного обострения инфекционного процесса и клинико-лабораторных и инструментальных признаков ЦП перед началом вакцинации и при последующих ревакцинациях. Вакцинация препаратом Хаврикс 1440 против ГА была проведена 69 лицам, из которых 30 – здоро-

вые, у 18 – ХГС, у 10 – ХГВ, у 11 – ХГВ + ХГС. Все они были протестированы на наличие антител к ВГА (IgM и IgG) для исключения гепатита А (в настоящий момент или перенесенного ранее). Стандартную дозу вакцины Хаврикс 1440 вводили внутримышечно дважды с интервалом в 6 месяцев. Вакцинация препаратом Энджерикс В против ГВ была проведена 30 здоровым и 17 больным ХГС, предварительно протестированным на наличие серологических маркеров ГВ (ГВs-антиген, ГВе-антиген/анти-ГВе, анти-ГВcore IgM, анти-ГВcore сум, анти-ГВs) и DNA ВГС с целью исключения острого, хронического или перенесенного ГВ. Вакцина Энджерикс В вводилась внутримышечно по общепринятой схеме вакцинации: 0 – 1 – 6 месяцев.

Концентрация антител, характеризующая напряженность иммунитета, оценивалась через месяц и в динамике через три месяца после окончания полного курса вакцинации. Общепринятый протективный уровень поствакцинальных IgG-антител к вирусу ГА – 20 мМЕ/мл, к ГВ – 10 мМЕ/мл.

Результаты и обсуждение

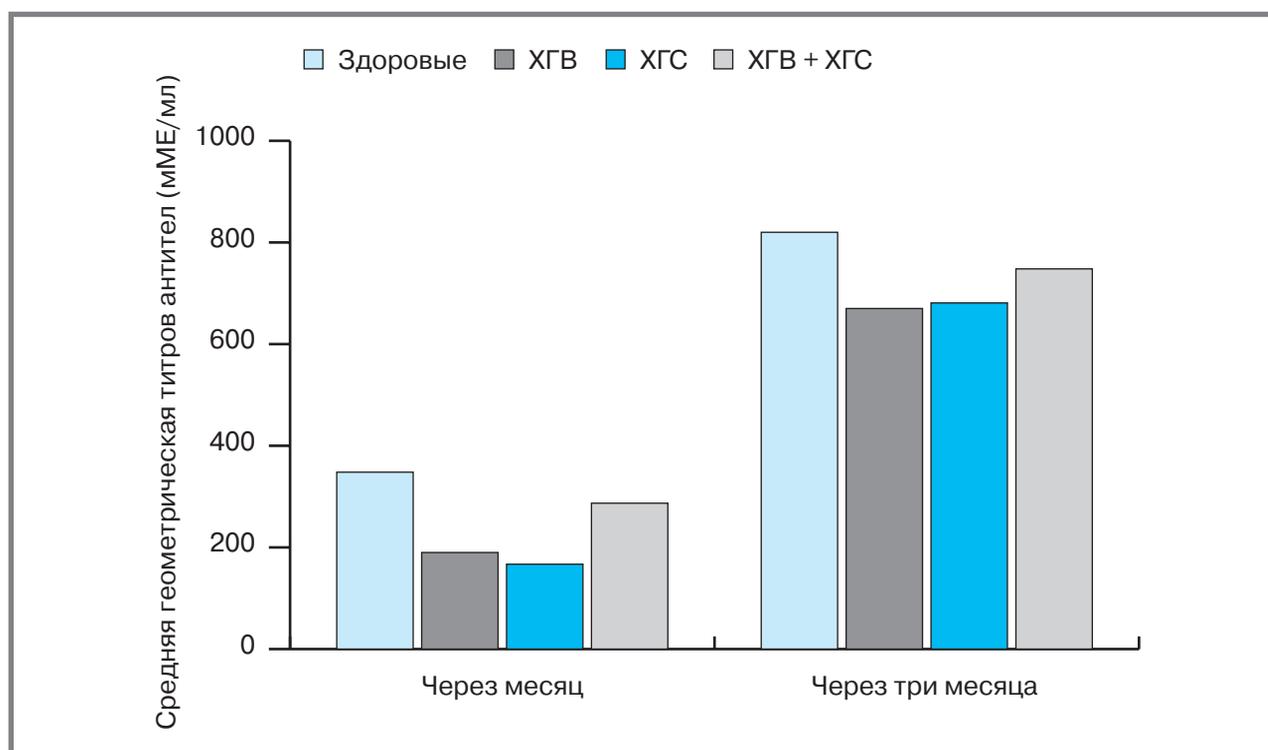
В первую очередь следует отметить, что при оценке эффективности вакцинации против гепатита А через месяц после полного курса вакцинации преимущественное большинство здоровых (28 из 30) имели титр антител выше протективного уровня (> 20 мМЕ/мл), а через три месяца у всех привитых в этой группе зарегистрирован защитный уровень антител (табл. 1). В свою очередь, среди больных хроническими вирусными гепатитами сероконверсия наблюдалась почти у 80% больных (31 из 39 больных). Надо отметить, что все больные микст-гепатитом ХГВ + ХГС через три месяца после вакцинации имели концентрацию антител, превышающую 20 мМЕ/мл. А среди больных ХГВ и ХГС удельный вес привитых, имевших к моменту второго обследования протективный уровень антител, был несколько ниже (90 и 94,5% соответственно, $P = 0,3$).

Более низкую напряженность иммунитета у больных хроническими вирусными гепатитами по сравнению со здоровыми подтверждают и данные динамических показателей средней гео-

Таблица 1.
Частота эффективного поствакцинального иммунитета против гепатита А (титр анти-ВГА IgG > 20 мМЕ/мл, %)

Группы привитых	Через месяц	Через три месяца
Здоровые (n = 30)	93,3	100
ХГВ (n = 10)	80	90
ХГС (n = 18)	77,8	94,5
ХГВ + ХГС (n = 11)	81,8	100

Рисунок 1.
СГТ поствакцинальных антител к вирусу гепатита А



метрической титров (СГТ) антител (рис. 1). На рисунке видно, что через месяц после вакцинации СГТ поствакцинальных антител против ГА у здоровых и у всех больных хроническими вирусными гепатитами из трех групп была выше 20 мМЕ/мл. У здоровых лиц и больных сочетанной ГВ/ГС-инфекцией были зарегистрированы близкие показатели концентрации антител. Значительно ниже была СГТ поствакцинальных антител в группе больных ХГВ и ХГС, чем среди здоровых и больных хроническим микст-гепатитом В + С ($P = 0,008$). Данная тенденция сохранялась и при динамическом наблюдении через три месяца: в группе привитых больных ХГВ и ХГС наблюдалась менее выраженная напряженность иммунитета, чем у здоровых и больных хроническим микст-гепатитом В + С. Вместе с тем во всех группах привитых к моменту второго обследования зарегистрировано значительное увеличение СГТ поствакцинальных антител против ГА. У двух больных (у одного – ХГВ, у другого – ХГС) так и не было зарегистрировано достаточного антителообразования в течение всего срока наблюдения (через три месяца после вакцинации: 17,9 и 19,1 мМЕ/мл соответственно). Вероятно, сложившаяся ситуация связана с тем, что оба больных были активными потребителями внутривенных наркотиков в течение пяти лет и более.

Анализ частоты сероконверсии после полного курса вакцинации препаратом Эджерикс В против гепатита В больных ХГС показал те же закономерности формирования поствакцинального иммунитета, что и после вакцинации против ГА больных хроническими вирусными гепатитами (табл. 2). Так, через месяц после полного курса вакцинации только у 12 из 17 вакцинированных больных ХГС (70,6%) был зарегистрирован уровень антител выше протективного (> 10 мМЕ/мл). Напротив, в группе здоровых лиц у большинства (28 из 30 привитых – 90%, $P = 0,008$) была отмечена достаточная концентрация поствакцинальных антител (< 10 мМЕ/мл). Вместе с тем повторное обследование через три месяца после окончания вакцинации показало увеличение удельного веса привитых с уровнем антител выше протективного как среди здоровых, так и среди больных ХГС (100 и 94,1% соответственно, $P = 0,33$). Иначе говоря, среди здоровых не было лиц, иммунная система которых не ответила на введение вакцины выработкой антител в протективных титрах; в группе привитых больных ХГС протективный уровень поствакцинальных антител не был зарегистрирован лишь у одного больного из 17.

При динамическом наблюдении за СГТ поствакцинальных антител против ГВ также отмечена более слабая напряженность иммунитета у привитых больных ХГС сравнительно с группой здоровых лиц (рис. 2). Следует отметить, что различия в СГТ поствакцинальных антител у здоровых и больных ХГС через месяц после вакцинации были достоверными (412 и 195 мМЕ/мл соответственно, $P = 0,002$). Вместе с тем при повторном обследовании через три месяца, несмотря на более низкую СГТ антител у привитых больных ХГС, чем у здоровых, эти различия не были достоверными (879 и 958 мМЕ/мл соответственно, $P = 0,4$). Таким образом, в обеих группах привитых СГТ антител была значительно выше протективной. Однако у одного больного ХГС концентрация поствакцинальных антител была ниже протективного уровня даже через три месяца после вакцинации (8,9 мМЕ/мл). Он имел в анамнезе длительную хроническую патологию желудочно-кишечного тракта (язвенная болезнь 12-перстной кишки, хронический энтероколит), и длительность ХГС составляла более 10 лет. Вероятно, оба эти фактора повлияли на формирование гипоиммунного ответа.

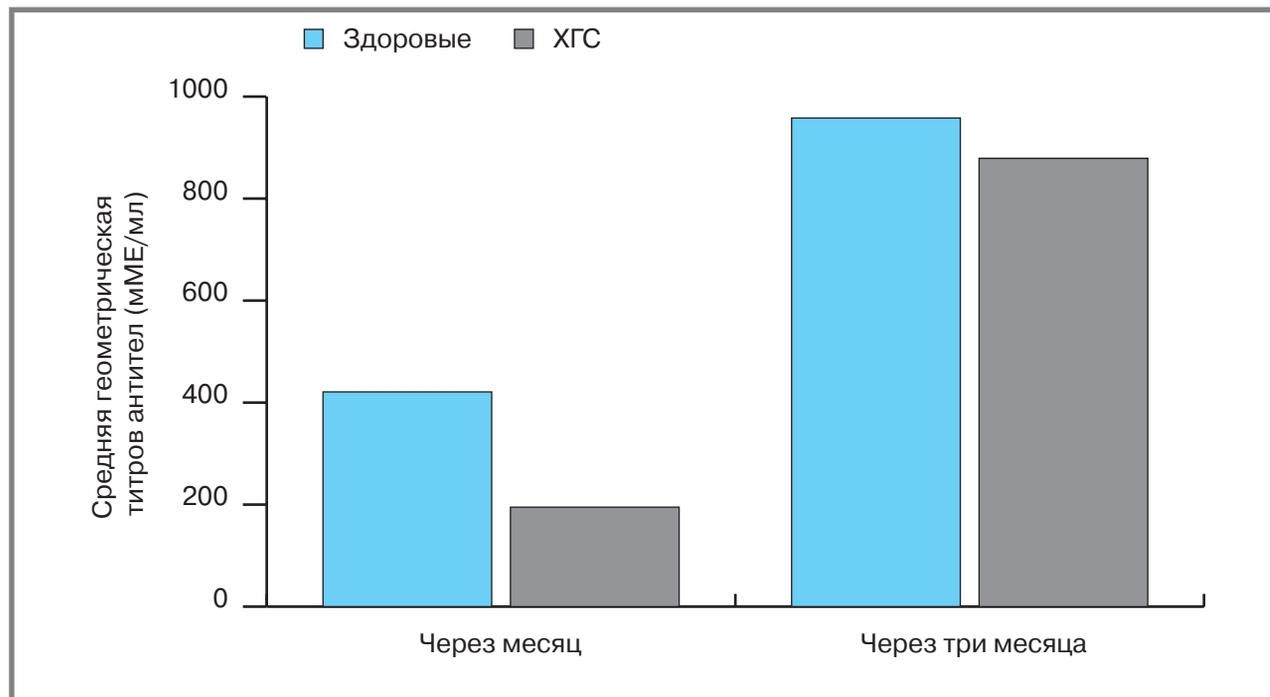
Необходимо отметить, что появление побочных эффектов (покраснение и/или уплотнение в месте инъекции, кратковременные субфебрилитет и/или головная боль) регистрировалось у незначительного количества привитых и было близким среди здоровых лиц и в группе больных хроническими гепатитами (6,7 и 7,1% соответственно, $P = 0,7$). Кроме того, проведение вакцинации, как против ГВ, так и против ГА, ни у одного из 56 больных не спровоцировало обострения инфекционного процесса. Лишь у трех больных зарегистрировано транзиторное увеличение уровня АлАТ, не более чем в два раза превышающее нормальные значения.

Таким образом, при первичном обследовании через месяц после вакцинации отмечена более низкая напряженность поствакцинального иммунитета у больных хроническими вирусными гепатитами, чем у здоровых. Однако при повторном обследовании через три месяца после полного курса вакцинации частота регистрации высокого уровня поствакцинальных антител среди больных хроническими вирусными гепатитами была близка к таковой среди здоровых (94,6% – больных хроническими гепатитами и 100% – у здоровых, $P = 0,33$).

Таблица 2.
Частота эффективного поствакцинального иммунитета против гепатита В (титр анти-ГВс > 10 мМЕ/мл, %)

Группы привитых	Через месяц	Через три месяца
Здоровые (n = 30)	90	100
ХГС (n = 17)	70,6	94,1

Рисунок 2.
СГТ поствакцинальных антител к вирусу гепатита В



Выводы

1. Наличие хронических вирусных гепатитов не является противопоказанием для проведения вакцинации против гепатитов А и В.
2. Больным ХГВ, ХГС, ХГВ + ХГС показана вакцинация против гепатита А.
3. Больным ХГС рекомендовано проведение курса вакцинации против гепатита В.

В заключение необходимо добавить, что в настоящее время на вооружении специалистов имеется комбинированная вакцина Твинрикс (GlaxoSmithKline Biologicals, Бельгия), существенное преимущество которой в том, что ее действие индуцирует формирование длительного иммунитета одновременно против гепатитов А и В. Твинрикс уже успеш-

но используется во многих странах мира. Эффективность этого препарата сопоставима с таковой моновалентных вакцин против ГА и ГВ.

Вакцинация больных хроническими вирусными гепатитами, в том числе смешанными гепатитами В + С, против ГА и ГВ является жизненно необходимой в связи с высоким риском развития у этих больных тяжелого течения заболевания, вплоть до фульминантных форм, и значительной частотой формирования цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. Таким образом, усилия специалистов должны быть направлены на реализацию пути специфической профилактики гепатитов А и В с использованием комбинированной вакцины, зарекомендовавшей себя положительно во многих странах мира. ■

Литература

1. Баранов А.А., Горелов А.В., Иванова О.Е. и др. Контроль за инфекциями с преимущественно энтеральной передачей средствами специфической профилактики в Республике Беларусь, Республике Казахстан, Российской Федерации и Украине: современное состояние вопроса // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2008. № 6 (43). С. 4 – 18.
2. Жданов К.В. Лечение ХГВ аналогами нуклеозидов: за пределами GLOBE // Клиническая гастроэнтерология и гепатология. 2009. Т. 2. № 2. С. 101, 102.
3. Карпов С.Ю. «Мягкий» ХГС // Гепатологический форум (приложение к журналу «Клиническая фармакология и терапия»). 2008. № 2. С. 9 – 11.
4. Lok A.S.F., McMahon B.J. AASLD (PRACTICE GUIDELINES). Chronic Hepatitis B // Hepatology. 2007. V. 45. № 2. P. 507 – 538.
5. Bini E.J. Vaccination against hepatitis A // Hepatology. 2005. V. 42. P. 688 – 695.