

14. Цвиркун О.В., Лыткина И.В., Ежлова Е.Б., Тихонова Н.Т., Герасимова А.Г., Тураева Н.В. Влияние специфической профилактики против кори на уровень и структуру годовой заболеваемости в Российской Федерации. *Инфекционные болезни*. 2011; 9 (1): 23 – 27.

References

1. Andgiaparidze O.G., Gordienko N.M., Sokolova T.M., Dorofeev V.M. Efficacy of measles specific prophylaxis. *Bulletin of the USSR Academy of Medical Science*. 1975; 4: 27 (in Russian).
2. Pokrovsky V.I., Onischenko G.G., Cherkassky B.L. Evolution of infectious diseases in the 21st century. Moscow: Medicine; 2003: 664 (in Russian).
3. Popov V.F. Measles and measles vaccine L-16. Moscow: Triada-X; 2002: 192 (in Russian).
4. Bektimirov T.A. The WHO Strategy for global measles elimination. *Vaccination*. 2002; 5 (23): 4, 5 (in Russian).
5. Tikhonova N.T., Ezhlova E.B., Gerasimova A.G., Mamaeva T.A. Problems of measles elimination in the Russian Federation: Proceedings of the 10th Congress of All-Russian scientific society of epidemiologists, microbiologists and parasitologists «results and prospects to secure epidemiological well-being of the Russian Federation's population». Moscow; 2012: 522, 523 (in Russian).
6. Anderson R.M. Infection diseases of humans. Dynamics and control. Oxford – New York – Tokyo: Oxford Press; 2004: 105.
7. Gromashevsky L.V., Shlomovich Z.N. Seasonal character of infectious diseases and mechanism of infection transference. In: *Mechanisms of infection transference*. Moscow: Gosmedizdat; 1958: 83 (in Russian).
8. Butakov V., Grahovsky A. Evaluation of stochastic character of time series of spontaneous origin using the Horst index. *Computer Modelling and Technologies*. 2005; 9 (2): 27 – 32.
9. Mandelbrot B. Fractal geometry of nature. Moscow: Institute of computer researches; 2002: 656 (in Russian).
10. Berkovich I.M. Findings on the use of sera of measles convalescent patients. *Pediatrics*. 1925; 9: 33.
11. Ignatieva G.V., Gerasimova A.G., Kuznetsova L.S., Tikhonova N.T., Sadykova D.K., Ershova G.A. et al. Measles surveillance (results and immediate tasks). The 5th All-Russian congress of microbiologists and epidemiologists: Summary of reports. Moscow; 1985: 131 – 134 (in Russian).
12. Gerasimova A.G., Tsvirkun O.V., Tikhonova N.T., Chava O.O. Measles surveillance during the elimination of this disease. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2008; 4 (41): 8 – 12 (in Russian).
13. Kekuh O.N. Improvement of infection surveillance in the period of intensive migration of population: Doctorate of med. sci. diss. Moscow; 2006: 24 (in Russian).
14. Tsvirkun O.V., Lytkina I.V., Ezhlova E.B., Tikhonova N.T., Gerasimova A.G., Turaeva N.V. Impact of specific measles prophylaxis on the level and structure of annual morbidity in the Russian Federation. *Infectious Diseases*. 2011; 9 (1): 23 – 27 (in Russian).

Вакцинопрофилактика гепатита В

Н.А. Озерецковский (Ozeretskovsky@expmed.ru), Н.В. Шалунова,
Е.М. Петручук, И.Н. Индикова

ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Минздрава России, Москва

Резюме

В обзоре обобщены материалы ВОЗ и официальных руководств министерств здравоохранения Австралии, Великобритании, Германии, Канады, России и США по вакцинопрофилактике гепатита В. Особое внимание уделено иммунизации лиц, относящихся к группе повышенного риска инфицирования, осуществление которой недостаточно полно определено в отечественных нормативных документах: иммунокомпрометированных лиц, больных диабетом, находящихся на гемодиализе, медицинских работников.

Ключевые слова: гепатит В, вакцинопрофилактика, календарь прививок, группы риска

Vaccinoprophylaxis of Hepatitis B

N.A. Ozeretskovsky (Ozeretskovsky@expmed.ru), N.V. Shalunova, E.M. Petruchuk, I.N. Indikova

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Abstract

The review summarizes the WHO materials and recommendations the latest editions of the official guidelines of the Ministries of Health Australia, Canada, Great Britain, Germany, Russia, USA, through the vaccination of viral hepatitis B. Special attention is paid to the immunization of persons belonging to the group of increased risk of the infection, the implementation of which is not fully defined in relation to native normative documents: the immunocompromise, hemodialyse, diabetic patients and healthcare personel.

Key words: hepatitis B, vaccinal prevention, schedules of immunization, risk groups

Гепатит В (ГВ) – одна из самых распространенных на земном шаре инфекций. К настоящему времени в мире насчитывается до 2 млрд человек, в крови которых можно обнаружить серологические маркеры перенесенного ранее ГВ, 350 – 400 млн человек страдают от хронического

ГВ, приводящего в 10% случаев к циррозу печени и гепатокарциноме, от которых ежегодно умирают от 500 тыс. – 1 млн человек [1].

Основным и практически пока единственным средством защиты людей от заболевания ГВ является вакцинопрофилактика. Первые вакцины против

гепатита В, которые были разработаны в 1980 году во Франции и США, представляли собой высокоочищенный поверхностный антиген (HBsAg), выделенный из плазмы хронических носителей вируса ГВ (ВГВ). В России первые экспериментальные серии плазменной вакцины были получены в 1986 году в Институте вирусологии им. Д.И. Ивановского. Однако применение плазменных вакцин не нашло широкого распространения в связи с вероятностью их контаминации вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) и другими инфекционными агентами. Через 5 лет под руководством М. Хиллемана была разработана и в 1986 году лицензирована вакцина, полученная методом ДНК-рекомбинантной технологии, при которой HBsAg продуцировался культурой дрожжевых клеток. В настоящее время большинство стран (Бельгия, Китай, Франция, Россия, Индия, Израиль, Япония, Южная Корея, Швейцария, США, Вьетнам, Индонезия) производят ДНК-рекомбинантные вакцины, субстратами которых являются дрожжи *Saccharomyces cerevisiae*, *Hansenula polymorpha*, *Pichia pastoris* или клетки перевиваемой культуры СНО. После очистки препарат адсорбируют на алюминия гидроксиде или другом адъюванте. В отличие от плазменной рекомбинантная технология гарантирует получение препарата, свободного от возможных контаминантов крови человека.

В соответствии с рекомендациями ВОЗ для всех вакцин должно быть использовано единое общепринятое наименование – «Вакцина гепатита В рекомбинантная» (*Vaccinum hepatitis B recombinantum*) [2]. Предполагается, что данные рекомендации будут распространяться на все новые или существенно измененные по своему составу рекомбинантные вакцины против гепатита В.

В литературе описано восемь генотипов ВГВ, обозначенных латинскими буквами от А до Н. Они

распространены в разных регионах мира неодинаково, что в определенной степени обуславливает различия в клинике заболевания.

HBsAg является серологически гетерогенным и представляет собой сложный антигенный комплекс, в состав которого входит несколько антигенных детерминант: «а» – общая группоспецифическая детерминанта, которая в основном отвечает за развитие иммунитета у привитых и лиц, перенесших ГВ, «у» или «d» – субтипоспецифические детерминанты, «г» или «w» – добавочные (минорные) детерминанты. Сочетание антигенных детерминант HBsAg определяет его субтипы и на сегодняшний день позволяет идентифицировать 10 различных субтипов HBsAg: ауw 1, ауw 2, ауw 3, ауw 4, ауr, адw 2, адw 4, адr, адrq+, адrq–. Позднее у адr субтипа была описана детерминанта q.

До настоящего времени не выявлено связи между антигенным составом субтипа и тяжестью заболевания, его течением и хронизацией, что служит одним из оснований для заключения о взаимозаменяемости вакцин разных производителей.

Производство и практика применения вакцин против гепатита В в мире осуществляется в течение почти 30 лет. Рекомбинантные вакцины могут выпускаться в виде моновалентных или комбинированных препаратов, ассоциированных с другими вакцинами: против вирусного гепатита А, АКДС, инактивированной полиомиелитной и др. [4].

В России зарегистрировано шесть ДНК-рекомбинантных моновакцин гепатита В, две из которых выпускают отечественные предприятия.

Помимо традиционно применяемых вакцин в ряде стран в последние годы зарегистрирована вакцина Fendrix («ГлаксоСмитКляйнБичем»), которая содержит адъювант микробной природы – монофосфорилированный липид А. Препарат обладает повышенной антигенной активностью,

Таблица 1.
Распространение генотипов ВГВ в разных регионах мира

Географический регион	Генотипы
Аляска	А, В, С, D, F
Азиатско-Тихоокеанский регион	В, С
Африканский регион	А (южные районы) D (северные районы) Е (район Сахары)
Европейский регион	А (северные районы) D (при индикации новых очагов инфекции) G (южные районы)
Латинская Америка	А F (в районах проживания индейцев) H (Южная Америка, популяция аборигенов)
Канада	А, В
Северная Америка	А, D, G

Примечание: Цит. по [3].

Таблица 2.

Содержание мертиолята в вакцинах гепатита В, зарегистрированных в России

Вакцина, производитель	Содержание мертиолята
Вакцина гепатита В «Комбиотех» ЗАО «НПК «Комбиотех», Россия	От 30 до 70 мкг/мл и без мертиолята
Регевак В, ЗАО «Биннофарм», ЗАО «Медико-технологический холдинг», Россия	От 30 до 70 мкг/мл и без мертиолята
Эбербиовак НВ, Центр генной инженерии и биотехнологии, Куба	От 25 до 50 мкг/мл
Вакцина гепатита В рекомбинантная (рДНК), «Серум Инститют оф Индия», Индия	От 30 до 70 мкг/мл
Эувакс В, «ЭлДжи Лайф Саенсес Лтд.», Корея	Без мертиолята
Энджерикс В, ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Байолоджикалз», Бельгия	Без мертиолята
Шанвак В, «Шанта Биотекникс Лимитед», Индия	Без мертиолята

вызывает более быстрое образование антител, предназначен для иммунизации больных с почечной недостаточностью с пятнадцатилетнего возраста [5].

Препараты гепатитной В вакцины различаются по содержанию в них мертиолята, что во многом определено технологией их изготовления. Данное соединение ртути может использоваться в качестве консерванта или применяться в процессе производства и после очистки препарата, содержаться в конечном продукте в следовом количестве или вообще не использоваться при производстве.

Определенные ограничения применения гепатитных В вакцин, содержащих мертиолят, включены в национальные календари прививок ряда стран. Так, в Великобритании и Канаде применяют только вакцины, не содержащие мертиолят [6, 7]. Национальный календарь профилактических прививок России допускает использование при вакцинации детей первого года жизни и беременных моновакцины ГВ только без консерванта [8].

В таблице 2 приведены зарегистрированные в России моновакцины гепатита В с различным содержанием мертиолята.

Иммунопрофилактику гепатита В осуществляют в двух направлениях: вакцинация новорожденных и детей раннего возраста в рамках Национального календаря профилактических прививок и вакцинация лиц, не привитых в детском возрасте, прежде всего из групп повышенного риска инфицирования.

ВОЗ относит к группам повышенного риска:

- больных, которым часто требуется переливание крови и ее компонентов;
- пациентов, находящихся на гемодиализе;
- оперируемых в связи с трансплантацией органов;
- членов семей и сексуальных партнеров лиц с хроническим ГВ;
- потребителей инъекционных наркотиков;
- лиц, имеющих многочисленных сексуальных партнеров;
- работников здравоохранения и других лиц, которые имеют контакты с кровью по роду профессиональной деятельности;

- людей, совершающих поездки в страны с высоким уровнем заболеваемости ГВ [4, 9, 10, 13].

Перечень может быть дополнен включением лиц, получивших травматические повреждения кожи или слизистых предметами, потенциально инфицированными вирусом.

Количество стран, включивших прививки против ГВ в график вакцинации детей грудного возраста, неуклонно возрастает. Если в 1992 году их число составило 31, то к июлю 2011 года оно достигло 179-ти, из которых в 93 государствах предусмотрено проведение первой вакцинации в родильном доме. В 2012 году уже 108 стран реализовали рекомендации ВОЗ о начале вакцинации против ГВ в первые 12 – 24 часа после рождения ребенка, к концу 2013 года таких стран было уже 183 (ЮНИСЕФ, ВОЗ: Immunization summary. A statistical reference containing data through 2013. 2014 edition).

Доля детей, трехкратно привитых против гепатита В, в 2013 году по регионам ВОЗ находилась в пределах от 74 до 92% (табл. 3).

В последующем детей, привитых в родильном доме, продолжают вакцинировать по стандартным схемам гепатитной В моновакциной или комбинированными препаратами, содержащими гепатитный В-компонент. Подобная схема вакцинации распространена в тихоокеанском регионе, где ее используют все страны – за исключением одной. Следует указать, что в 10 странах Европы вакцинация по данной схеме проводится только лицам из групп риска, в первую очередь детям, рожденным женщинами, инфицированными ВГВ [11].

В соответствии с календарями прививок многих стран: России, США, Канады, Великобритании и Австралии – одновременно с прививкой в первые сутки после рождения детям, которые рождены матерями, инфицированными ВГВ, предусматривается введение специфического иммуноглобулина [6, 7, 12, 13].

В Великобритании [6] специфический иммуноглобулин вводят ребенку, если его мать:

- HBsAg- и HBeAg-положительная;
- HBsAg-положительная, а HBeAg-отрицательная;
- HBsAg-положительная, HBeAg не исследовали;
- перенесла острый ГВ во время беременности;

Таблица 3.

Охват детей трехкратной вакцинацией против гепатита В по регионам ВОЗ

Регион ВОЗ	% привитых	
	В родильном доме	Трехкратная вакцинация
Африканский	11	76
Американский	71	89
Восточно-Средиземноморский	65	83
Европейский	82	81
Юго-Восточная Азия	26	74
Западно-Тихоокеанский	79	92
Все регионы	38	81

Примечание: Цит. по [10].

- HBsAg-положительная при уровне ДНК ВГВ, равном или превышающем 1×10 МЕ/мл в антенатальном образце.

Во всех вышеуказанных ситуациях доза специфического иммуноглобулина составляет 0,5 мл. Иммуноглобулин не вводят, если мать анти-HBsAg- и анти-HBeAg-положительна.

Эта схема получила широкое распространение в Африканском регионе, где регистрируется наиболее высокая заболеваемость ГВ. Там она применяется в 42-х из 47 стран.

В 86 странах первую вакцинацию против ВГВ детям, рожденным неинфицированными женщинами, проводят в возрасте 6 недель – 3 месяцев, используя комбинированный препарат, содержащий АКДС (с цельно- или бесклеточным коклюшным компонентом), гемофильную типа b, инактивированную полиомиелитную и гепатитную А вакцины.

В двух странах Европы (Словения и Венгрия) Календарь прививок предусматривает начало иммунизации против ВГВ в 5 – 6 и 11 – 15 лет [11].

Вне зависимости от возраста полный курс вакцинации включает три или четыре введения препарата. Календарь прививок США предусматривает возможность проведения второй и четвертой прививок комбинированными вакцинами, содержащими гепатитный В компонент (Pediarix в возрасте 2 – 4 – 6 месяцев и Comvax в возрасте 2-х, 4-х, 12 – 15 месяцев [14].

По завершении курса прививок у детей грудного возраста, детей других возрастных групп и подростков появляются защитные уровни антител более чем в 95% случаев. Защита сохраняется на протяжении по меньшей мере 20 лет, а возможно – и всю жизнь [9, 13]. Поскольку вакцины, выпускаемые разными фирмами, могут содержать неодинаковое количество HBsAg, необходимо строго соблюдать инструкцию по применению соответствующего препарата.

Рекомбинантные вакцины против гепатита В являются взаимозаменяемыми, что определено инструкциями по их применению, руководствами

по вакцинопрофилактике ряда стран, а также документами ВОЗ [4, 14, 15]. Однако в США для двукратной вакцинации подростков в возрасте 11 – 12 лет применяют только вакцину Recombivax HB, а руководство по иммунопрофилактике Австралии не рекомендует «смешивания» вакцин, хотя и допускает его в тех случаях, когда изготовитель ранее введенной вакцины неизвестен [12].

Недоношенных детей весом, равным или более 2000 г, рожденных неинфицированными женщинами, рекомендуется прививать в соответствии с хронологическим возрастом. При весе менее 2000 г в США их вакцинацию рекомендуется начинать по достижению месячного возраста и осуществлять по схеме 0 – 1 – 2 – 6 месяцев, тогда как схемой национальной программы иммунизации Австралии предусмотрено введение дополнительной (пятой) дозы вакцины в возрасте 12 месяцев.

Детям, рожденным ранее 32 недель беременности или имевшим при рождении вес менее 2000 г, рекомендуется применять схему 0 – 2 – 4 – 6 – 12 месяцев [12, 16].

Недоношенные дети, рожденные HBsAg-позитивными женщинами и женщинами с неизвестным HBsAg-статусом, должны получить в течение первых 12 часов жизни первую дозу вакцины и специфический иммуноглобулин. Если такой ребенок имеет вес менее 2000 г, первая инъекция вакцины не входит в число прививок курса трехкратной вакцинации. Это связано с тем, что недоношенные дети, особенно имеющие вес менее 1700 г, отвечают сниженным иммунным ответом на стандартную схему иммунизации [13, 17]. При этом последнюю (четвертую) дозу препарата в случае применения вакцины Endgerix В рекомендовано вводить в шестимесячном возрасте.

Увеличение интервалов между прививками может привести к более высокому конечному титру антител, но оно не сказывается на уровне сероконверсии [4].

Стандартный курс вакцинации детей старшего возраста, подростков и взрослых состоит из трех или четырех прививок. В первом случае вакцинацию, как правило, проводят по схеме 0 – 1 – 6 месяцев. Дан-

Таблица 4.
Зависимость формирования иммунитета от количества прививок

Количество прививок	Процент лиц с защитным титром ≥ 10 мМЕ/мл	
	Дети	Взрослые и подростки
1	16 – 40	20 – 30
2	80 – 95	75 – 80
3	98 – 100	90 – 95

Примечание: Цит. по [3].

ная схема применения обоснована тем, что при ней достигается защитный титр антител у максимального числа привитых (95 – 100%) [3, 9, 18 – 20]. Зависимость напряженности иммунитета от количества введенных доз вакцины приведена в таблице 4.

Со временем уровень антител у привитых снижается вплоть до нулевого показателя, однако иммунологическая память у привитых детей и взрослых сохраняется по крайней мере в течение 20 лет, обеспечивая им защиту от инфекции путем анамнестического антителообразования, происходящего при контакте с вирусом. В связи с этим детям и взрослым с неизменным иммунным статусом проведение ревакцинации не предусмотрено ни одним прививочным календарем.

Нарушение схемы иммунизации не влечет за собой проведение дополнительных прививок. При удлинении первого интервала вторая прививка должна быть осуществлена как можно быстрее, при этом интервал между второй и третьей прививками может быть сокращен, но не более чем до 4-х недель. При нарушении интервала между второй и третьей вакцинациями последнюю проводят как только представится возможность [4]. При необходимости кратчайшего срока развития иммунитета может быть применена схема трехкратной вакцинации: 0 – 7 – 21 – 30 дней, с ревакцинацией через 12 месяцев [21].

У взрослых процент сероконверсий в значительной степени зависит от возраста, состояния здоровья и образа жизни. Так, защитный титр антител определяется лишь у 75% лиц, трехкратно привитых в возрасте старше 60 лет.

Сниженный иммунный ответ наблюдается также у лиц с иммунодефицитом (в том числе у ВИЧ-инфицированных), страдающих заболеваниями почек, печени, диабетом 1-го и 2-го типов, заядлых курильщиков, злоупотребляющих алкоголем, лиц с избыточным весом [6]. Полноценный иммунитет после полного курса вакцинации развивается лишь у 70 – 80% больных сахарным диабетом и у 60 – 70% лиц с хроническими заболеваниями почек и печени. В связи с этим Канадское руководство по иммунизации [7] рекомендует прививать пациентов с врожденными и приобретенными иммунодефицитами, хроническими заболеваниями печени и почек, получающих курсовую иммуносупрессивную терапию, оперируемых с целью трансплантации органов, увеличенной дозой вакцины.

Определение поствакцинального иммунитета рекомендуется ограниченной группе пациентов, к которым относятся лица, находящиеся на гемодиализе, с нарушениями иммунной системы, больные ВИЧ-инфекцией. Проведение иммунологических исследований следует осуществлять через 1 – 2 месяца после завершения курса прививок. Его рекомендуют также периодически осуществлять у персонала, имеющего контакт с больными ГВ или с их кровью. Лица, у которых защитные титры не были обнаружены, подлежат повторной трехкратной прививке по схеме 0 – 1 – 4 месяцев с последующим определением содержания антител. Оставшихся серонегативными после второго курса прививок, после исключения инфицирования вирусом ГВ, считают восприимчивыми к данной инфекции, экстренную профилактику которой при необходимости осуществляют иммуноглобулином против ГВ в возрастной дозировке.

Увеличение охвата вакцинацией разных возрастных групп населения и совершенствование тактики вакцинопрофилактики привело к резкому снижению заболеваемости острой формой ГВ (ОГВ). Если в довакцинальном периоде (1982 г.) в США регистрировалось 22 177 случаев ОГВ, то в 1995 году их число сократилось до 10 805, в 2005 году – до 5494, в 2012 – до 2895 [21]. Наиболее быстрое снижение было достигнуто в возрастной группе до 18 лет и у больных, находящихся на гемодиализе. Так, уже в 2005 году в первой группе заболеваемость снизилась на 76%, во второй – на 95%, а в 2012 году перинатальная инфекция зарегистрирована лишь у 40 детей.

Аналогичная картина наблюдалась и в России. В связи с проведением широкомасштабной вакцинации в РФ отмечено устойчивое снижение заболеваемости острыми и хроническими формами (ХГВ). Если в 1995 году показатель заболеваемости ОГВ в стране составлял 35 на 100 тыс. населения, то в 2009 году эта цифра снизилась до 2,7, а в 2013 – до 1,33. С 2003 года на первый план выступает ХГВ, показатель заболеваемости которым в 2013 году составил 11,71 на 100 тыс. у детей до 14 лет [22, 23].

Вакцинация лиц групп риска

Больные сахарным диабетом

В октябре 2011 года Консультативный комитет по иммунопрофилактике США (ACIP) принял ре-

комендацию о необходимости вакцинации всех непривитых против гепатита В больных диабетом 1-го и 2-го типа в возрасте 19 – 59 лет сразу после постановки диагноза [24].

Ранее ACIP было сделано заключение о возможности вакцинации больных диабетом 2-го типа категории В в более старшем возрасте. При этом схема и дозы вакцины не меняются [25]. Данная рекомендация не распространяется на полноценно привитых против ГВ, серологического исследования сывороток у них может не проводиться. Аналогичные рекомендации содержатся в Руководстве американской диабетической ассоциации (ADA) [26]. Следует указать на результаты ретроспективного исследования, проведенного в США и установившего, что диабет у взрослых, вакцинированных против вирусного гепатита В, диагностировался на 51% реже, чем у невакцинированных лиц того же возраста [27].

Беременные женщины

Вакцинация беременных, не имеющих маркеров ГВ-инфекции, допускается инструкциями по медицинскому применению, а также другими нормативными документами России, США, Канады, Австралии, Великобритании и ряда других стран. При этом в США предусмотрена возможность проведения прививок и ВИЧ-инфицированным беременным.

Для вакцинации беременных в России используют вакцины, не содержащие мертиолят и другие консерванты [8]. Как и в отношении других инактивированных вакцин, все руководства допускают проведение прививок гепатитной В вакциной в период грудного вскармливания.

Больные, находящиеся на гемодиализе

Вакцинация показана всем пациентам независимо от тяжести заболевания [28, 29]. Прививки желательно завершить перед началом процедуры гемодиализа. Для вакцинации больных, так же как и для вакцинации лиц с нарушениями иммунитета, следует использовать увеличенную дозу или более интенсивную схему введения препарата, например двукратное увеличение разовой дозы взрослым больным и четырехкратное ее введение. Если пациент начал получать вакцину в стандартной дозировке, то для последующих прививок следует использовать увеличенную дозу. Через 1 – 2 месяца после последней прививки рекомендуется провести определение антител и, если их содержание будет меньше 10 мМЕ/мл, провести повторный курс вакцинации. У лиц, не ответивших образованием антител после второго курса, следует определить наличие HBsAg. В случае отрицательного результата этим лицам в дальнейшем осуществляют профилактику гепатита В специфическим иммуноглобулином.

Использование для данной категории больных вакцины Fendrix сопровождается развитием более быстрого напряженного и продолжительного иммунитета, нежели четырехкратное применение стандартной вакцины [5, 30, 31].

Специальные рекомендации по иммунизации детей младше 2-х лет, находящихся на гемодиализе, отсутствуют.

Дети и взрослые, инфицированные ВИЧ. Иммунокомпрометированные больные

Вакцинация показана всем серонегативным пациентам независимо от тяжести заболевания. Если пациент проходит курс антиретровирусной терапии, вакцинацию рекомендуется начать после его завершения.

Прививки следует начинать как можно в более ранние сроки после постановки диагноза ВИЧ-инфекции, используя одну из трех схем: 0 – 1 – 6 месяцев; 0 – 1 – 2 – 12 месяцев; 0 – 7 – 10, 21 день с дополнительной прививкой в 12 месяцев. Ускоренная схема показана лишь в экстренном случае, лицам с удовлетворительным иммунным статусом [11].

Образование анти-HBsAg у данной группы больных снижено и зависит от количества CD4⁺-клеток. Так при содержании CD4⁺-клеток более 500 к/мл титр антител, равный или более 10 мМЕ/мл, отмечался у 88% привитых, при количестве 350 – 200 к/мл – только у 25% привитых.

Усиление иммунного ответа может быть достигнуто увеличением разовой прививочной дозы и кратности прививок.

Через 6 – 8 недель после завершения курса прививок определяют уровень анти-HBsAg. При содержании антител больше 100 мМЕ/мл вакцинацию считают успешной. При содержании антител меньше 10 мМЕ/мл показана трехкратная иммунизация удвоенной дозой, проводимая с месячными интервалами. Лиц с содержанием анти-HBsAg, больше или равным 10, но меньшим 100 мМЕ/мл, прививают однократно. Если после этого уровень антител не достигнет 100 мМЕ/мл, делают две дополнительные прививки. В дальнейшем у всех больных следует ежегодно проводить серологическое исследование сыворотки крови и при содержании анти-HBsAg меньше 10 мМЕ/мл осуществлять ревакцинацию [7, 32 – 34].

Постэкспозиционную профилактику серонегативных ВИЧ-инфицированных выполняют специфическим иммуноглобулином, который вводят в возможно более короткие сроки после контакта. Введение иммуноглобулина может осуществляться одновременно с началом вакцинации по ускоренной четырехкратной схеме.

Необходимость определения показателей иммунитета у ВИЧ-инфицированных и иммунокомпрометированных больных, а также показания к проведению последующих прививок изложены выше.

Больные хроническими заболеваниями печени

Вакцинация серонегативным лицам показана вне зависимости от этиологии и клинической формы заболевания, в том числе больным вирусным гепатитом С [6, 7].

Для лиц, привитых в детском возрасте и затем попавшим в группу риска, Руководство по вакцинопрофилактике гепатита В, изданное в Германии,

рекомендует проведение однократной ревакцинации с последующим определением содержания антител [34].

Постэкспозиционная вакцинопрофилактика

Тактика вакцинопрофилактики лиц, которые могли быть инфицированы при травматическом повреждении кожи или слизистых, зависит от их прививочного анамнеза (статуса) и вероятности инфицирования. Наиболее полно она изложена в «Зеленой книге», периодически издаваемой Министерством здравоохранения Великобритании [6] (табл. 5).

Введение иммуноглобулина рекомендуется осуществить как можно быстрее после возможного инфицирования (желательно в первые 48 часов) в дозах: новорожденные и дети 0 – 4-х лет – 200 МЕ; дети 5 – 9 лет – 300 МЕ; дети с 10 лет и взрослые – 500 МЕ.

Канадское руководство по иммунизации также считает, что при возможности инфицирования через поврежденную кожу и слизистые тактика вакцинопрофилактики данной группы лиц должна основываться на результатах обследования источника потенциального инфицирования и прививочного анамнеза потерпевшего. Результаты этих исследований должны быть получены не позднее чем через 48 часов. По показаниям в течение первых 48 часов (но не позднее 7 сут) вводят внутримышечно специфический иммуноглобулин (для детей старшего возраста и взрослых – 0,06 мл/кг) и начинают вакцинацию [7].

Аналогичный подход к вакцинации данной категории пациентов предусмотрен Рекомендациями комитета по вакцинации (STIKO) при Институте Роберта Коха, Германия [35]. При содержании анти-HBs, равном или больше 100 мМЕ/мл, пострадавший считается защищенным от инфицирования, при уровне антител 10 – 99 мМЕ/мл – подлежит вакцинации, при содержании меньше 10 мМЕ/мл – необходимы вакцинация и введение иммуноглобулина против гепатита В.

В США профилактика медицинского персонала при возможном инфицировании определена специальным руководством CDC [36]. Медперсонал, имеющий документированное подтверждение о проведении прививки и о результатах последующего определения уровня антител к HBsAg, равного 10 мМЕ/мл, считается защищенным. При этом источник инфицирования (при наличии) не требует серологического обследования.

Медперсонал с документальным подтверждением проведения трехкратной вакцинации, но имеющий антитела в титре менее 10 мМЕ/мл, подлежит дополнительной иммунизации, курс которой зависит от результатов вирусологического обследования источника инфекции, что должно быть осуществлено в максимально короткое время.

При обнаружении HBsAg или невозможности проведения исследования пострадавший должен получить двукратно с месячным интервалом специфический иммуноглобулин в дозе 0,06 мл/кг.

Если HBsAg у источника инфекции не обнаружен, пострадавшему не вводят ни вакцину, ни иммуноглобулин. У медперсонала, имеющего документальное подтверждение о трехкратной вакцинации, но не имеющего документального подтверждения результатов серологического исследования, проводят определение антител. Одновременно у источника инфекции определяют HBsAg. При содержании анти-HBsAg меньше 10 мМЕ/мл и наличии HBsAg (или невозможности определить последний) пострадавшему в максимально короткий срок вводят вакцину и специфический иммуноглобулин, а затем проводят две оставшиеся прививки повторного курса вакцинации.

При уровне антител менее 10 мМЕ/мл и HBsAg-негативном источнике инфекции пострадавший получает одну дозу вакцины с последующим определением антител. В зависимости от результата повторный курс вакцинации считают завершенным или его заканчивают двукратным введением вакцины.

Таблица 5.
Постэкспозиционная профилактика ГВ

ВГВ-статус пострадавшего	Источник инфекции		
	HBsAg-положительный	Неизвестный	HBsAg-отрицательный
≤ 1 доза вакцины	Ускоренный курс вакцинации. HB-иммуноглобулин однократно	Ускоренный курс вакцинации	Начать (продолжить) курс вакцинации
≥ 2 доз вакцины, содержание антител неизвестно	1 доза вакцины через 1 мес после второй дозы	1 доза вакцины	Закончить курс вакцинации
Привит. Анти-HBsAg ≥ 10 мМЕ/мл	Рассмотреть вопрос о ревакцинации	Рассмотреть вопрос о ревакцинации	Рассмотреть вопрос о ревакцинации
Анти-HBsAg ≤ 10 мМЕ/мл (через 2 – 4 мес после прививки)	HB-иммуноглобулин двукратно с интервалом 1 месяц + ревакцинация	HB иммуноглобу- лин двукратно с интервалом 1 мес + ревакцинация	Рассмотреть вопрос о ревакцинации

Примечание: Ускоренный курс – 0, 1, 2 мес.

Прочие группы

Непривитые лица, находящиеся в половом или тесном семейном контакте с больным ОГВ или носителем вируса, должны быть вакцинированы по одной из стандартных схем с определением антител через 1 и 6 месяцев после завершения полного курса. При семейном контакте с больным ОГВ введение специфического иммуноглобулина не показано. Одновременное введение иммуноглобулина и вакцины в первые 24 часа инфицирования предупреждает развитие заболевания в 100% случаев. Однократное введение специфического иммуноглобулина не позже двух недель после полового контакта с инфицированным партнером предотвращает заражение в 75% случаев. Все невакцинированные сексуальные партнеры лиц с ОГВ должны быть вакцинированы по схеме 0 – 1 – 6 месяцев (или 0 – 1 – 4 месяцев или 0 – 2 – 4 месяцев при нарушении схемы вакцинации) с однократным внутримышечным введением иммуноглобулина против ГВ в дозе 0,06 мл/кг не позднее 14 сут (желательно в первые двое суток) после сексуального контакта. Через 1 месяц допускается второе введение иммуноглобулина.

Побочные действия вакцины против ГВ

Генно-инженерные гепатитные В вакцины обладают низкой реактогенностью. Наиболее частыми реакциями являются боль в месте инъекции (3 – 28%) и кратковременное повышение температуры более 37,7 °C (1 – 6%) [21]. Вакцина Fendrix является более реактогенным препаратом. В исключительно редких случаях вакцинация приводит к развитию анафилактического шока (1 случай на 1 – 1,1 млн привитых) [31] и других проявлений аллергических реакций немедленного типа. За последние пять лет в ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России поступили сообщения лишь о трех случаях анафилактического шока и четырех случаях отека Квинке, развившихся после вакцинации вакциной против ГВ.

Инструкции по применению гепатитной вакцины некоторых фирм рекомендуют осуществлять первую вакцинацию недоношенных детей от

HBsAg-положительных матерей (особенно с весом менее 1500 г) при условии постоянного врачебного наблюдения в связи с возможностью развития у них сердечно-легочной недостаточности в результате неспецифической реакции на прививку [12].

Появившиеся в печати сведения о связи вакцинации против ГВ с последующим развитием рассеянного склероза или провокацией обострения этого заболевания после тщательного расследования Глобальным комитетом по безопасности вакцин (GACVS) не были подтверждены. Несмотря на это, ряд зарубежных инструкций по медицинскому применению указывает, что введение гепатитной вакцины может вызывать обострение рассеянного склероза.

ВОЗ на основании результатов анализа, проведенного GACVS, пришла также к заключению об отсутствии эпидемиологических данных, свидетельствующих о причинной связи между вакцинацией против ГВ и развитием синдрома хронической усталости, артритов, аутоиммунных расстройств, астмы, диабета, синдрома Гийена–Барре, синдрома внезапной смерти [31, 37 – 40].

Противопоказания к применению вакцин против ГВ

Генно-инженерные вакцины против вирусного гепатита В в связи с их низкой реактогенностью имеют ограниченный перечень постоянных противопоказаний. К ним относятся тяжелые формы аллергических реакций на компоненты препарата, включая пекарные дрожжи, и на предшествовавшее введение любой из гепатитных В вакцин [4, 6, 36].

Несмотря на высокую эффективность и низкую реактогенность применяемых вакцин, продолжают активные исследования по их совершенствованию. В последние годы лицензирован ряд препаратов, субстратом приготовления которых являются перевиваемые клеточные культуры (СНО – клетки яичников китайского хомяка), содержащих кроме HBsAg оболочечные белки pre-S1 и pre-S2 зоны. В США на разных этапах испытаний находят вакцины нового поколения [42].

Литература

1. Mast E., Word J. Hepatitis B vaccines. Vaccines, 5 ed. Ed.: S. Plotkin, W. Orenstein, P. Offit., Sanders Elsevier. 2012; 205 – 245.
2. Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of recombinant hepatitis B vaccines. WHO Technical Report Series. 2013; 978.
3. Pocket Guide to Hepatitis B. The Wisconsin School of Medicine and Public Health. 2009; 16 – 19.
4. Complete List of Vaccines Licensed for Immunization and Distribution in the US. Доступно на: www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/Approved-Products.
5. Hepatitis B Vaccine. Position Paper WHO. Weekly epidemiological record. 2009; 84 (40): 405 – 420.
6. Hepatitis B. Green Book. Immunization against Infectious Diseases. 2013; 2: 161 – 184.
7. Hepatitis B Vaccine. Canadian Immunization Guide. 2012 part 4. Active Vaccines. Доступно на: www.phac-aspc.gc.ca/public-at/cig-gci/po4-heb-eng.
8. Национальный календарь профилактических прививок. Российская газета. 16 мая 2014; 109 (6381).
9. Hepatitis B. The Red Book. Report of the Committee on Infectious Diseases. American Academy of Pediatrics. 2012; 29 ed.: 369 – 390.
10. Global routine vaccination coverage 2013. Weekly epidemiological record. 21 Nov. 2014; 47 (89): 517 – 528.
11. Hepatitis B Vaccination in Europe. The Health Protection Surveillance Centre. European Centre for Disease Control. November 2008–March 2009; 12 – 23.
12. Hepatitis B. Australian Immunization Handbook. 2013. 10 ed., part 4 – 5: 208 – 231.
13. CDC Recommended Immunization Schedule persons age 0 through 18 Years. United States 2014. MMWR 2013; 62 (1): 2 – 8.
14. ACIP. Vaccines for Children Program. Hepatitis B. Resolution. October 16. 2003; 10/03-2.
15. Hepatitis B Vaccine. CDC. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. The Pink Book. 2012; 12 ed.: 115 – 133.
16. The National Immunization Program Schedule Guidelines for preventive effectiveness in general practice. 8 ed. 2012; 6.1. Immunization: 34 – 37.
17. EMRO. Vaccine-preventable diseases and immunization; Immunization safety in WHO regions. WHO position papers. Recommendation for routine immunization. Доступно на: www.who.int/vaccine_safety/en/
18. A Comprehensive Immunization Strategy to Eliminate Transmission of Hepatitis B in the United States. Recommendation of ACIP. MMWR. Dec. 8. 2006; 55. RR-16: 1 – 25.
19. WHO. Immunization, Vaccines and Biologicals. The Immunological Basis for Immunization Series. 2011. Module 22: Hepatitis B: 9.
20. ВОЗ. Центр СМИ. Гепатит В. Информационный бюллетень. Июль 2013; 204.

21. Summary of Notifiable Diseases-United States. 2012. MMWR Sept. 19 2014; 61 (53).
22. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия в Российской Федерации в 2013 г.». Доступно на: http://rosпотребнадзор.ru/upload/iblock/3b8/gd_2013_dlya-sayta.pdf
23. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях за январь–декабрь. 2013.
24. Use of Hepatitis B vaccination for adults with diabetes mellitus: recommendation of the advisory committee on immunization practices MMWR. Dec. 2011; 60 (50): 1709 – 1711.
25. Medline abstract for hepatitis B vaccination. Доступно на: <http://www.uptodate.com/2014/UptoDate>
26. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. 2013. /Diabetes Care. 2013; 36: 11 – 66.
27. Huang J. Hepatitis B vaccination reduces the risks of diabetes by 50%. American Diabetic Association Scientific Session. June 2014. San Francisco 13 – 17 June. Pharmacy Learning Network. June 24. 2014.
28. CDC. Viral Hepatitis Specific Setting. Hemodialysis and Viral Hepatitis. Hepatitis B. Vaccination and Testing. 30. CDC. Hemodialysis and Viral Hepatitis, 2013 Доступно на: <http://www.cdc.gov/hepatitis/Settings/Hemo.htm>.
29. CDC. Guidelines for vaccinating kidney dialysis patient and patients with cronic kidney disease. Dec. 2012: 4 – 6.
30. CDC. Hemodialysis and viral hepatitis, 2013. Доступно на: <http://www.cdc.gov/hepatitis/Settings/Hemo.htm>.
31. WHO. The immunological basis for immunization series. Module 22: Hepatitis B. WHO. Immunization Vaccines and Biologicals. 2011.
32. British HIV Association guidelines for immunization of HIV-infected adults, 2007.7.0 Hepatitis B. HIV Medicine. 2008; 9 (4): 807 – 810.
33. Rubin L., Levin M., Ljungman P. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised hosts. Clin. Infect. Dis. Feb. 2014; 58 (3): 4 – 100.
34. Harder T., Remeschmidt C., Falkenhofst G. Background paper to revised recommendation for hepatitis B vaccination on persons at partuculary risk and for hepatitis B postexposure prophylaxis in Germany. Bundesgesundheitsbott. 2013; 56: 1565 – 1576.
35. Recommendation of Standing Committee on Vaccination (STIKO) at Robert Koch Institute. Epidemiologisches Bulletin. Aug. 2013; 34: 341, 342.
36. CDC. Guidelines for Evaluating Health-Care Personnel for Hepatitis B Virus Protection and for Administering Postexposure Management. MMR. Dec. 20. 2013; 62 (10): 1 – 19.
37. CDC. Possible Side-effects from Vaccines. Aug. 19. 2014. Доступно на: <http://www.cdc.gov/vaccines/vac-gen/side-effects.htm>.
38. WHO Global Advisory Committee on Vaccine Safety 1-2 December 2005. Weekly epidemiological record 13 Jan. 2006; 8: 13 – 20.
39. WHO Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 12 – 13, December 2007. Weakly epidemiological record 25 Nov. 2008; 83: 37 – 44.
40. WHO Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 20 – 21, June 2002. Weakly epidemiological record 22 Nov. 2002; 77: 389 – 404.
41. Guide to vaccine contraindications and precautions. CDC, 2011. Доступно на: <http://www.cdc.gov/vaccines/recs/vac-admin/downloads/contraindications-guide-508.pdf>.
42. Status of vaccine research and development, 2012. The Jordan Report 2012, app. A: 162.

References

1. Mast E., Word J. Hepatitis B vaccines. Vaccines, 5 ed. Ed.: S. Plotkin, W. Orenstain, P. Offit, Sanders Elsevier. 2012; 205 – 245.
2. Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of recombinant hepatitis B vaccines. WHO Technical Report Series. 2013; 978.
3. Pocket Guide to Hepatitis B. The Wisconsin School of Medicine and Public Health. 2009: 16 – 19.
4. Complete List of Vaccines Licenced for immunization and Distribution in the US available at <http://www.fda.gov/BiologicalsBlood/Vaccines/Vaccines/Approved-Products>.
5. Hepatitis B Vaccine. Position Paper WHO. Weekly epidemiological record. 2009; 84. (40): 405 – 420.
6. Hepatitis B. Green Book. Immunization against Infectious Diseases. 2013; 2: 161 – 184.
7. Hepatitis B Vaccine. Canadian Immunization Guide. 2012 part 4. Active Vaccines. Available at: <http://www.Phac-aspc.gc.ca/public-at/cig-gci/po4-heb-eng>.
8. Russian Federation National Immunization Schedule. Rossiiskaya Gazeta may 16 2014. № 109 (6381) (in Russian)
9. Hepatitis B. The Red Book. Report of the Committee on Infectious Diseases. American Academy of Pediatrics. 2012; 29 ed.: 369 – 390.
10. Global routine vaccination coverage 2013. Weekly epidemiological record. 21 Nov. 2014; 47 (89): 517 – 528.
11. Hepatitis B Vaccination in Europe. The Health Protection Surveillance Centre. European Centre for Disease Control. November 2008–March 2009: 12 – 23.
12. Hepatitis B. Australian Immunization Handbook. 2013. 10 ed., part 4 – 5: 208 – 231.
13. CDC Recommended Immunization Schedule persons age 0 through 18 Years. United States 2014. MMWR 2013; 62 (1): 2 – 8.
14. ACIP. Vaccines for Children Program. Hepatitis B. Resolution. October 16. 2003; 10/03-2.
15. Hepatitis B Vaccine. CDC. Epidemiology and Prevention of Vaccine- Preventable Diseases. The Pink Book. 2012; 12 ed.: 115 – 133.
16. The National Immunization Program Schedule Guidelines for preventive effectivities in general practice. 8 ed. 2012; 6.1. Immunization: 34 – 37.
17. EMRO. Vaccine-preventable diseases and immunization; Immunization safety in WHO regions. WHO position papers. Recommendation for routine immunization& Available at: <http://www.who.int/vaccine.Safety/en/>
18. A Comprehensive Immunization Strategy to Eliminate Transmission of Hepatitis B in the United States. Recommendation of ACIP. MMWR. Dec. 8. 2006; 55. RR-16: 1 – 25.
19. WHO. Immunization, Vaccines and Biologicals. The Immunological Basis for Immunization Series. 2011. Module 22: Hepatitis B: 9.
20. WHO. MMC. Hepatitis B. Information Bulletin. July 2013; 204. (in Russian)
21. Summary of Notifiable Diseases-United States. 2012. MMWR& Sept. 19 2014; 61 (53).
22. The State Report «Sanitary-epidemiological welfare of Russian Federation population in 2013» Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing. 2014 (in Russian).
23. Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing. The Information about Infection and Parasital Diseases for January–December 2013 (in Russian)
24. Use of Hepatitis B vaccination for adults with diabetes mellitus: recommendation of the advisory committee on immunization practices MMWR. Dec. 2011; 60 (50): 1709 – 1711.
25. Medline Abstract for Hepatitis B vaccination. Available at: <http://www.uptodate.com/2014/UptoDate>
26. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. 2013. Diabetes Care. 2013; 36: 11 – 66.
27. Huang J. Hepatitis B vaccination reduces the risks of diabetes by 50%. American Diabetic Association Scientific Session. June 2014. San Francisco 13 – 17 June. Pharmacy Learning Network. June 24. 2014.
28. CDC. Viral Hepatitis Specific Setting. Hemodialysis and Viral Hepatitis. Hepatitis B. Vaccination and Testing. 30. CDC. Hemodialysis and Viral Hepatitis, 2013 Available at: <http://www.cdc.gov/hepatitis/Settings/Hemo.htm>.
29. CDC. Guidelines for vaccinating kidney dialysis patient and patients with cronic kidney disease. Dec. 2012: 4 – 6.
30. CDC. Hemodialysis and viral hepatitis, 2013. Available at: <http://www.cdc.gov/hepatitis/Settings/Hemo.htm>.
31. WHO. The immunological basis for immunization series.. Module 22: Hepatitis B. WHO. Immunization Vaccines and Biologicals. 2011.
32. British HIV Association guidelines for immunization of HIV-infected adults, 2007.7.0 Hepatitis B. HIV Medicine. 2008; 9 (4): 807 – 810.
33. Rubin L., Levin M., Ljungman P. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised hosts. Clin. Infect. Dis. Feb. 2014; 58 (3): 4 – 100.
34. Harder T., Remeschmidt C., Falkenhofst G. Background paper to revised recommendation for hepatitis B vaccination on persons at partuculary risk and for hepatitis B postexposure prophylaxis in Germany. Bundesgesundheitsbott. 2013; 56: 1565 – 1576.
35. Recommendation of Standing Committee on Vaccination (STIKO) at Robert Koch Institute. Epidemiologisches Bulletin. Aug. 2013; 34: 341, 342.
36. CDC. Guidelines for Evaluating Health-Care Personnel for Hepatitis B Virus Protection and for Administering Postexposure Management. MMR. Dec. 20. 2013; 62 (10): 1 – 19.
37. CDC. Possible side-effects from vaccines. Aug. 19. 2014. Available at: <http://www.cdc.gov/vaccines/vac-gen/side-effects.htm>.
38. WHO Global Advisory Committee on Vaccine Safety 1-2 December 2005. Weekly epidemiological record 13 Jan. 2006; 8: 13 – 20.
39. WHO Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 12 – 13, December 2007. Weakly epidemiological record 25 Nov. 2008; 83: 37 – 44.
40. WHO Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 20-21, June 2002. Weakly epidemiological record 22 Nov. 2002; 77: 389 – 404.
41. Guide to vaccine contraindications and precautions.CDC, 2011. Available at: <http://www.cdc.gov/vaccines/recs/vac-admin/downloads/contraindications-guide-508>.
42. Status of vaccine research and development, 2012. The Jordan Report 2012, app. A: 162.