

© Е.М.Костерева, А.Н.Васильев, А.А.Михайлов, Т.В.Антонова, 2003
УДК 616.61-008.64-036.12-085.38:614.47

Е.М. Костерева, А.Н. Васильев, А.А. Михайлов, Т.В. Антонова

ПРОБЛЕМЫ ВАКЦИНАЦИИ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ, ПОЛУЧАЮЩИХ ЛЕЧЕНИЕ ГЕМОДИАЛИЗОМ

E.M.Kostereva, A.N.Vasiliev, A.A.Mikhajlov, T.V.Antonova

PROBLEMS OF VACCINATION OF CHRONIC RENAL PATIENTS ON HEMODIALYSIS

Научно-исследовательский институт нефрологии, кафедра инфекционных болезней Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова, Россия

Ключевые слова: хроническая почечная недостаточность, гемодиализ, гепатит В, вакцинация.

Key words: chronic renal failure, hemodialysis, hepatitis B, vaccination.

Вирусные гепатиты являются глобальной общемировой проблемой, которая давно вышла за пределы только инфекционной патологии. Вирусные гепатиты с гемоконтактным механизмом инфицирования – важная проблема центров гемодиализа, о чем свидетельствуют многочисленные исследования отечественных и зарубежных авторов. Среди этой группы заболеваний вирусный гепатит В (ГВ) остается одной из наиболее широко распространенных и опасных инфекций. Считается, что вирусом гепатита В в мире инфицировано около 2 миллиардов человек, а ежегодно умирает примерно 2 миллиона больных ГВ. ГВ характеризуется высокой заболеваемостью и смертностью, склонностью к хронизации процесса, развитию цирроза печени и гепатокарциномы. Источником инфекции являются больные острым и хроническим гепатитом В и бессимптомные носители вируса, многие из которых не догадываются о наличии болезни. Среди пациентов отделений гемодиализа, по литературным данным, гепатит В выявляется чаще, чем в общей популяции данного региона, а доля инаппарантных и безжелтушных форм составляет 95% [1]. Безусловным достижением ушедшего столетия можно считать получение эффективных средств специфической профилактики этой инфекции. Важнейшим направлением в борьбе с гепатитом В в настоящее время является массовая вакцинация населения.

В начале 70-х годов было показано, что у лиц, которым вводили подогретую сыворотку, содержащую HBsAg, образовывались защитные антитела (анти-HBs), предохранявшие в дальнейшем от развития новой инфекции. Задачей вакцинации является стимуляция выработки антител к вирусу

гепатита В в короткие сроки и с достаточно высоким титром, обеспечивающим иммунитет. Основой действия всех вакцин против гепатита В является контакт с поверхностным антигеном вируса (HBsAg), индуцирующий выработку антител (анти-HBs), которые накапливаются и обеспечивают иммунитет к вирусу гепатита В, в отличие от естественного развития инфекционного процесса, когда накапливаются прежде всего антитела к антигену ядра (HBcAg). Поскольку инфицирующим компонентом вируса является его ядро, то вакцины, содержащие только поверхностный антиген, не представляют риска для заражения гепатитом В [4].

К настоящему времени разработано два типа вакцин против ГВ: плазменные и дрожжевые генно-инженерные. Плазменные вакцины представляют собой высокоочищенный HBsAg, получаемый из крови хронических носителей вируса ГВ (ВГВ) с высоким содержанием HBsAg. Вакцину готовят с включением HBsAg разных субтипов, что обеспечивает ее поливалентность. Современные плазменные вакцины считаются безопасными в отношении заражения другими вирусами благодаря применению современных высокотехнологичных методик изготовления, инаktivации и контроля безопасности [2]. Наиболее известны вакцины Heprovax В (США), Nevac В (Франция). С 1987 г. в практику внедрены генно-инженерные вакцины. Их преимуществом является полное отсутствие человеческой плазмы, что исключает необходимость ее инаktivации и контроля безвредности, определяющих дороговизну плазменных вакцин. Эффективность и иммуногенность рекомбинантных вакцин в общей популяции очень высока и сравнима с плазменными (92 – 98%) [4]. Получают та-

кие вакцины на дрожжевых клетках, экспрессирующих HBsAg. В нашей стране применяются рекомбинантные вакцины Engerix B (Бельгия), Recombivax B, HB-Vax (США), Комбиотех ЛТД (Россия).

Эффективность вакцин обычно характеризуется их иммуногенностью – способностью стимулировать выработку анти-HBs и оценивается по степени сероконверсии – проценту лиц, вырабатывающих анти-HBs против гепатита В с определенной концентрацией, и среднему геометрическому титру анти-HBs, вырабатываемых этими лицами после первичной вакцинации. В общей популяции, по данным различных авторов, сероконверсия определяется как создание концентрации анти-HBs, равной и более 1 мМЕ/мл. Еще одна важная характеристика вакцины – это ее защитная эффективность (серопротекция) – способность противостоять острым проявлениям заболевания и циркуляции в крови антигенов вируса ГВ. Концентрация 10 мМЕ/мл обычно считается пороговой для обеспечения иммунитета против ГВ [8].

Важнейшая задача вакцинации – обеспечить достаточно длительный иммунитет против ГВ. Скорость наступления сероконверсии HBsAg – анти-HBs и длительность иммунитета зависят от концентрации HBsAg. Наиболее надежное защитное действие у большинства вакцин отмечают при сравнительно большом содержании HBsAg в миллилитре вакцины – 20 мкг. С течением времени титр поствакцинальных антител снижается. Скорость этого снижения зависит от уровня анти-HBs, определяемого через месяц после последней инъекции. В общей популяции стандартная вакцинация проводится одной дозой вакцины внутримышечно по схеме 0–1–6 (через 1 и 6 месяцев после первой дозы). Дозы и режим введения одинаковы как для плазменных, так и для рекомбинантных вакцин. Имеет значение место введения вакцины – мышцы плеча. Известно, что введение вакцины в ягодичную мышцу снижает эффективность вакцинации. Иммунитет против ГВ после первичной вакцинации у здоровых людей сохраняется от 5 до 10 лет.

Побочные действия современных вакцин выражены слабо. Наблюдаются местные реакции и (редко) небольшая лихорадка. Тяжелые реакции встречаются крайне редко и не всегда связаны собственно с вакцинацией против ГВ [2, 3]. Противопоказаниями к вакцинации служат острые инфекции и установленная аллергия к компонентам вакцин.

Получение адекватного защитного ответа зависит от фонового иммунного статуса вакцинируемого. У лиц с угнетенным иммунитетом процесс

антителообразования закономерно нарушен. К группе больных с нарушенным антителообразованием относятся пациенты отделений хронического гемодиализа, у которых изменения в иммунном статусе появляются уже на начальных стадиях ХПН. Частота сероконверсии у них составляет только 50% [5]. Результаты ряда исследований, основанных на изучении пикового содержания анти-HBs после вакцинации, позволяют предположить, что для создания иммунитета у таких пациентов, относящихся к группе высокого риска, необходим более высокий уровень анти-HBs, чем в общей популяции, – около 100 мМЕ/мл [11]. Это достигается применением в ходе вакцинации более высоких доз HBsAg и увеличением кратности введения вакцины. Титры анти-HBs оценивают через месяц после завершения вакцинации.

Бесспорно, вакцинацию больных ХПН следует по возможности проводить на додиализном этапе, когда выраженность иммуносупрессии еще не слишком велика. Вакцинацию больных ХПН, в том числе и на фоне лечения гемодиализом, рекомендуется проводить двойными дозами вакцины, внутримышечно по схеме: 0–1–2–6. При необходимости для усиления эффекта иммунизации проводят дополнительную вакцинацию через 12 месяцев [3]. Нередко эта схема не обеспечивает необходимого результата. До настоящего момента не существует единого мнения по поводу дальнейшей тактики в отношении пациентов, не ответивших на вакцинацию. В случае неэффективной вакцинации, т.е. тогда, когда после методически правильно проведенной вакцинации не произошло образования анти-HBs в соответствующем титре, рекомендуют провести повторную вакцинацию. К.-П. Майер [2] рекомендует проводить повторную вакцинацию сразу же, если титр анти-HBs меньше 10 мМЕ/мл; через 3 – 6 месяцев, если титр анти-HBs колеблется от 11 до 100 мМЕ/мл; через 1 год, если титр анти-HBs более 100, но менее 1000 мМЕ/мл. Существует также мнение о необходимости ежемесячного контроля титра анти-HBs у диализных пациентов для обеспечения возможности своевременной адекватной реакции на их снижение [3]. У лиц, не достигших иммунной защиты при дополнительных вакцинациях, можно попытаться получить иммунный ответ с помощью смены препарата или метода введения вакцины. Описан метод дробного внутрикожного введения малых доз вакцины (5 мкг в/к каждые 2 недели), как дополнение к основному курсу вакцинации [3], обеспечивающий сероконверсию у 97,2 % иммунизированных пациентов. Появились сообщения о применении экспериментальной рекомбинантной вакцины preS1-preS2, созданной

путем добавления к HBsAg других антигенов внешней оболочки вируса гепатита В [6,10]. Введение этой вакцины позволило получить результат у 71% пациентов, резистентных к ранее проведенной иммунизации.

Более низкая иммуногенность вакцины против ГВ при применении ее у пациентов диализных центров побудила исследователей к использованию коммерческих вакцин в сочетании с иммуномодуляторами. В качестве средств, повышающих функциональные способности макрофагов, использовали колониестимулирующий (GM-CSF) фактор гранулоцитов/макрофагов [9]. Применение его за 24 часа до бустерной вакцинации привело к появлению анти-HBs у 50% пациентов, ранее не отреагировавших на 3–10-кратное введение вакцины. Описано применение малых доз интерлейкина-2 (ИЛ-2) в качестве адъюванта при вакцинации против ГВ [12,14], интерферонов-альфа и -гамма [7,13]. Эффективность применения этих средств при вакцинации исследована недостаточно, имеющаяся информация часто противоречива, однако это направление повышения эффективности вакцинации привлекает еще и тем, что предполагает ограничение частоты ревакцинаций, а следовательно, и введения уремическим больным вместе с рекомбинантным HBsAg значительных доз гидроокиси алюминия, используемой в современных вакцинах в качестве адъюванта. Подсчитано, что в течение первичной вакцинации больной получает 5 – 7 мг гидроокиси алюминия, оказывающей в больших дозах угнетающее действие на кроветворение, костную и нервную системы диализных пациентов [3].

К сожалению, до настоящего момента в отделения хронического гемодиализа в основном поступают пациенты, ранее не вакцинированные против ГВ. Поэтому все вопросы, связанные с первичной вакцинацией, приходится решать уже во время начавшегося лечения. Курс вакцинации длится 6 месяцев, поэтому в течение всего этого времени, до появления защитных антител, существует реальная угроза инфицирования пациента ГВ. Абсолютно не нуждаются в вакцинации только пациенты с наличием в крови HBsAg. Проведение первичной иммунизации лицам, уже имеющим иммунную защиту (анти-HBs(+), или анти-HBc(+)) или хроническое носительство вируса ГВ, безопасно, но не приносит большой пользы. Для уменьшения расходов рекомендуют проведение предварительного обследования [2]:

- Если в сыворотке отсутствуют анти-HBc, то дополнительное обследование не требуется – пациент подлежит вакцинации.

- Если анти-HBc(+), то необходимо исследовать сыворотку на анти-HBs. При анти-HBs(+) счита-

ют, что пациент уже имеет иммунную защиту, и первичная вакцинация не показана.

- Если анти-HBs(-), но анти-HBc(+), необходимо дополнительное исследование сыворотки пациента на HBsAg и ВГВ ДНК. При HBsAg(+) и ВГВ ДНК(+) вакцинация не проводится. Если же HBsAg(-), то иммунитет вызывает сомнения, и проводится вакцинация.

Активная вакцинация, проводимая анти-HBc(+) лицам, часто дает эффект усиления и защитные антитела образуются очень быстро. В случае отсутствия анти-HBs после завершения курса иммунизации необходимо исключать хронический ГВ.

Проблемы вакцинации диализных больных можно проиллюстрировать данными, полученными в ходе вакцинации против гепатита В больных отделения хронического гемодиализа НИИ Нефрологии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.

В 1999 – 2001 гг. проведена вакцинация против ГВ 52 пациентов, у которых не были выявлены маркеры текущего ГВ и противопоказания к вакцинации. Вакцинацию проводили вакциной Engerix – В (Smith Kline Beecham) в дозе 40 мкг в/м по схеме: 0–1–2–6 мес. Результаты оценивали на основании количественного определения антител к HBsAg тест – системами ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск).

У 37 вакцинированных больных титр анти-HBs оценили через месяц после завершения вакцинации. Сероконверсия (титр анти-HBs – от 10 до 100 мМЕ/мл) выявлена у 27 человек (72,9%), причем протективный титр (анти-HBs > 100 мМЕ/мл) определен только у 11 человек (29,7%). Не ответили на вакцинацию (титр анти-HBs < 10 мМЕ/мл) 10 человек (27%). Следует отметить, что максимальный уровень анти-HBs не превышал 640 мМЕ/мл и определялся лишь у единичных больных.

У 15 больных поствакцинальные анти-HBs были исследованы через год после вакцинации. Сероконверсия выявлена у 9 человек (60%), протективный титр – у 3 человек (20%), у 6 человек (40%) анти-HBs определены в титре < 10 мМЕ/мл.

Таким образом, при достаточной частоте выявления поствакцинальных анти-HBs протективный титр их зарегистрирован менее, чем у половины вакцинированных больных, что определяет необходимость дополнительной подготовки иммунокомпromетированных пациентов к проведению вакцинации. Отсроченные результаты вакцинации свидетельствуют о быстром истощении специфического иммунитета в этой группе больных и обосновывают целесообразность динамического наблюдения (мониторинга) уровня поствакцинальных антител для оценки специфического иммуни-

тета и определения момента ревакцинации. При выборе тактики вакцинации больных терминальной ХПН оправданной представляется вакцинация на диализном этапе лечения. Вопрос о подготовке больных к вакцинации требует дальнейшего изучения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Зубкин М.Л., Селькова Е.П., Стаханова В.М. и др. Гепатит В в центрах гемодиализа Москвы: клинико-эпидемиологическая характеристика // Нефрология и диализ. – 2001. – Т.3, – №4 – С.442-446.
2. Майер К.- П. Гепатит и последствия гепатита. – М: ГЭОТАР Медицина, 1999. – С.51-62.
3. Савин Е.А. Вирусные гепатиты. Частные аспекты проблемы. – СПб: Наука, 1996 – С. 85-94, 191-150.
4. Соринсон С.Н. Вирусные гепатиты. – СПб.: Теза, 1998 – 325 с.
5. Тареев Е.М., Ермоленко В.М., Ананьев В.А. и др. Вирусные гепатиты у больных, находящихся на поддерживающем ГД. Особенности клиники. Вопросы эпидемиологии // Вестник АМН СССР – 1979 – № 4 – С.20-26.
6. Bertino J.S., Tirrell P., Greenberg R.N. A comparative trial of standard or high-dose S. Subunit recombinant hepatitis B vaccine versus a vaccine containing S. Subunit, Pre-S1, and Pre-S2 particles for revaccination on healthy adult nonresponders // J. Infect. Dis. – 1997. – Vol.175, № 3. – P. 678-681.
7. Grob P.J., Joller-Jemelka H.I., Binswanger U. et al. Interferon as an adjuvant for hepatitis B vaccination in non- and low-responder populations // Europ. J. Clin. Microbiol. – 1984 – Vol. 3, №3. – P.195-8.
8. Hall A.J. Hepatitis B vaccination: protection for how long and against what? // Brit. Med. J. – 1993. – V.307. – P.176-177.
9. Hess G., Kreiter F., Kisters W., Deusch K. The effect of granulocyte – macrophage colony – stimulating factor (GM – CSF) on hepatitis B vaccination in haemodialysis patients // J. Viral. Hepat. – 1996 – Vol.3. – P. 149-153.
10. Hourvitz A., Mosseri R., Solomon A. et al. Reactogenicity and immunogenicity of a new recombinant hepatitis B vaccine containing Pre-S antigens: a preliminary report // J. Viral Hepat. – 1996. – Vol.3, № 1. – P. 37-43.
11. Jilg W., Schmidt M., Deinhardt F. Persistence of specific antibodies after hepatitis B vaccination // J. Hepatol. – 1988. – Vol.6. – P.201-7.
12. Mauri J.M., Valles M. and the Collaborative Group of Girona. Effects of recombinant interleukin-2 and revaccination for hepatitis B in previously vaccinated, non responder, chronic uraemic patients // Nephrol. Dial. Transplant. – 1997. – Vol.12. – P.729-732.
13. Quiroga J.A., Castillo I., Porres J.C. et al. Recombinant gamma-interferon as adjuvant to hepatitis B vaccine in hemodialysis patients // Hepatology – 1990. – Vol.12, № 4, Pt 1. – P.661-663.
14. Zannolli R., Morgese G. Hepatitis B vaccine: current issues. [Review] // Ann. Pharmacotherapy. – 1997. – Vol.31, № 9. – P.1059-67.

Поступила в редакцию 18.06.2002 г.