

СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА ИНФЕКЦИИ ВИРУСА ГЕПАТИТА В

Д. Абдурахманов, доктор медицинских наук, профессор,
ММА им. И.М. Сеченова
E-mail: abdjamal@mail.ru

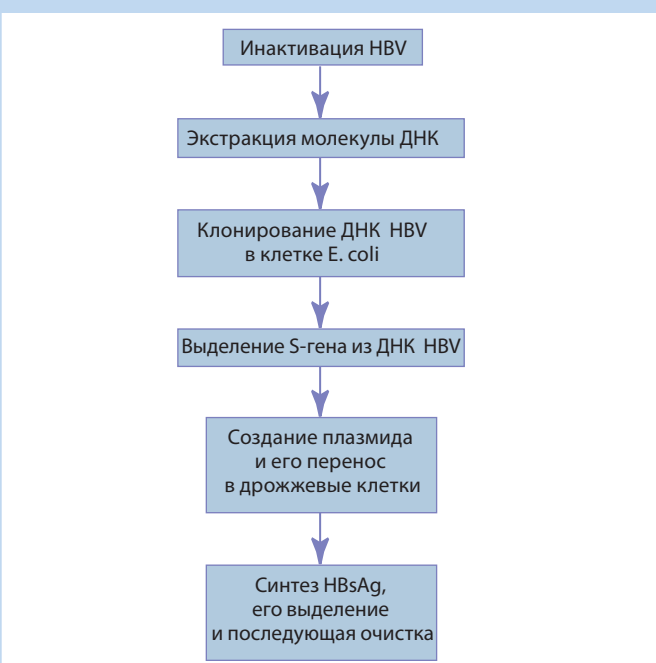
Обсуждаются вопросы специфической иммунопрофилактики вирусного гепатита В. Рассматриваются показания, эффективность и основные схемы вакцинации и введения специфического иммуноглобулина против гепатита В.

Ключевые слова: вакцинация, специфический иммуноглобулин, HBV.

Уже через несколько лет после открытия В. Blumberg и сотр. в 1965 г. поверхностного антигена вируса гепатита В (HBV) начались исследования по разработке вакцины для профилактики вирусного гепатита В [1]. Выделение из плазмы крови больных хроническим гепатитом В с помощью физико-химических методов (ультрацентрифугирование, хроматография, химическая преципитация) поверхностного антигена HBV и его последующая обработка (нагревание, обработка формалином, пепсином, мочевиной) послужили основой для создания первой плазменной вакцины, которая при введении в организм обеспечивала выработку защитного титра антител. В 1982 г. первая плазменная вакцина для профилактики вирусного гепатита В была зарегистрирована в США. Сложный процесс приготовления плазменной вакцины (весь цикл мог достигать 1 года) и необходимость использования крови больных гепатитом В ограничивали возможность массового производства, сохранялись также опасения по поводу ее безопасности.

Новое поколение вакцин было создано с применением методов генной инженерии. В основе этой технологии

Этапы синтеза рекомбинантной вакцины против гепатита В



лежит клонирование ДНК HBV в клетке бактерий (чаще E. coli), которая синтезирует молекулы вируса, затем выделяется S-ген вируса, ответственный за синтез HBsAg, и с помощью плазмиды переносится в культуру клеток дрожжевых грибов, где и происходит синтез HBsAg (см. схему).

Эта методика позволяет производить большое количество вакцины в короткие сроки. Первые рекомбинантные вакцины были зарегистрированы в США в 1986–1989 гг.; постепенно они вытеснили плазменные вакцины.

В России применяют несколько различных вакцин против гепатита В (Engerix-B, H-B-Vax, Euvax-B).

Вакцинация против гепатита В показана:

- всем новорожденным;
- всем лицам в возрасте до 18 лет;
- медицинским работникам;
- лицам, находящимся в закрытых учреждениях (тюрьмы, колонии);
- пациентам на гемодиализе;
- реципиентам донорской крови (например, больным гемофилией);
- членам семьи и половым партнерам лиц, инфицированных HBV;
- лицам, выезжающим в эндемичные по гепатиту В регионы на срок >6 мес;
- лицам, имеющим более одного сексуального партнера в течение 6 мес;
- гомосексуалистам;
- наркоманам.

В настоящее время обсуждают необходимость вакцинации против HBV больных хроническим гепатитом С и беременных, входящих в группу риска инфицирования HBV. Ряд исследований продемонстрировал эффективность вакцинации (формирование достаточного титра антител) при различных сроках беременности и ее безопасность как для беременной, так и для плода.

Существуют различные схемы вакцинации, в том числе в зависимости от типа применяемой вакцины, возраста и категорий лиц, которым ее проводят. В России наиболее широко применяется рекомбинантная вакцина Engerix-B (табл. 1).

Стандартная схема вакцинации предусматривает введение 3 доз препарата, при этом 2-ю и 3-ю дозы вводят соответственно через 1 и 6 мес после 1-й инъекции (0–1–6). Существует ускоренная схема (0–1–2), которую применяют при инъекционном контакте с вирусом. У лиц с иммуносупрессией, в частности у больных на гемодиализе, используют двойную дозу вакцины по схеме (0–1–2–6). Вакцину вводят внутримышечно в область бедра (у новорожденных и детей) и дельтовидной мышцы (у взрослых). Рекомендуемая длина иглы для вакцинации составляет: для женщин при массе тела <60 кг – 1,6 см, от 60 до 90 кг – 2,5 см, >90 кг – 3,8 см; для мужчин при массе тела <118 кг – 2,5 см, >118 кг – 3,8 см.

Иммуногенность вакцины определяется главным образом частотой сероконверсии (появление в крови анти-HBs в титрах выше порога определения тест-системы) и серопротекции (появление защитного титра анти-HBs >10 МЕД/мл).

На эффективность вакцинации указывает титр антител к HBsAg (анти-HBs) не менее 10–100 МЕД/мл, который выявляется у 95% иммунокомпетентных лиц. С воз-

растом эффективность вакцинации несколько уменьшается. В одном исследовании защитный титр антител после вакцинации у лиц в возрасте 20–29 и старше 40 лет отмечался в 98 и 89% случаев соответственно [6]. Необходимость оценки поствакцинального титра анти-НВс (исследование проводят в течение 1–3 мес после введения последней дозы вакцины) обсуждают в группах с высоким риском отсутствия ответа на вакцинацию (лица старше 30 лет, с избыточной массой тела, с подавленным иммунитетом) или инфицирования вирусом (пациенты на гемодиализе, реципиенты донорской крови, медицинский персонал, контактирующий с кровью, и др.).

При отсутствии ответа на вакцинацию (титр анти-НВс <10 мМЕ/мл через 4–12 мес после введения последней дозы вакцины) рекомендуется повторный курс вакцинации, в том числе с применением двойных доз. Как правило, у 50–60% лиц, первично не ответивших на вакцину, наступают сероконверсия и серопротекция (появляется защитный титр анти-НВс).

Длительность существования антител напрямую связана с их максимальной концентрацией, полученной после введения последней дозы вакцины. Как правило, за-

щитный титр антител сохраняется в течение 10 лет, однако даже при снижении уровня или исчезновении анти-НВс из крови в большинстве случаев наблюдается невосприимчивость к заболеванию, что объясняется развитием состояния иммунной памяти.

Нежелательные явления вакцинации включают: болезненность и покраснение в местах инъекций, преходящее повышение температуры, миалгии, крайне редко развиваются аутоиммунные заболевания (ревматоидный артрит, сахарный диабет, рассеянный склероз). При этом причинно-следственная связь между вакцинацией и развитием описанных выше аутоиммунных заболеваний не доказана.

Для решения вопроса о необходимости плановой вакцинации в ряде случаев рекомендуется обследование на маркеры HBV (табл. 2).

В настоящее время во многих странах мира введена универсальная вакцинация против HBV всех новорожденных и лиц в возрасте до 18 лет. В частности, в США с 1990 по 2002 г. частота острого гепатита В снизилась на 67% (с 8,5 до 2,8 на 100 тыс. населения). На Тайване в 1984 г. была введена вакцинация новорожденных от HBsAg-позитивных матерей, в 1986 г. — всех новорожденных, в 1987 г. —

Таблица 1

Схемы вакцинации у различных категорий лиц с использованием вакцины Engerix-B [4]

Категория лиц	Доза, мкг	Схема вакцинации
Новорожденные от HBsAg-негативных матерей	10	3 дозы: 1-я — после рождения (до выписки из роддома) или в 2-месячном возрасте; 2-я — через 4 нед после 1-й; 3-я — через 16–24 нед после 1-й; возможно введение 4-й дозы через 12 мес после рождения
Новорожденные от HBsAg-позитивных матерей (масса тела при рождении >2000 г)	10	3 дозы: 1-я — после рождения; 2-я — через 4–8 нед после 1-й; 3-я — в 6-месячном возрасте; дополнительно вводят HBIG (0,5 мл) в течение 12 ч после рождения
Новорожденные от HBsAg-позитивных матерей (масса при рождении <2000 г)	10	4 дозы: 1-я — после рождения; 2-я через 1 мес после 1-й; 3-я — через 2–3 мес после рождения; 4-я — в 6–7-месячном возрасте; дополнительно вводят HBIG (0,5 мл) в течение 12 ч после рождения
Дети и подростки (<20 лет)	10	3 дозы: 2-я доза — через 4 нед после 1-й; 3-я — в промежутке от 8 нед после 2-й и 16 нед после 1-й
Взрослые (>20 лет)	20	3 дозы: 2-я — через 1 мес после 1-й; 3-я — через 5 мес после 2-й
Пациенты на гемодиализе или получающие иммуносупрессивную терапию	40	4 дозы: 2-я — через 1 мес после 1-й; 3-я — через 2 мес после 2-й; 4-я — через 6 мес после 1-й

Таблица 2

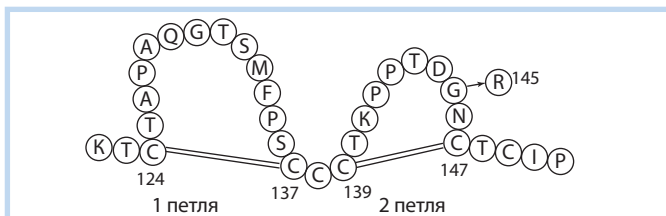
Интерпретация результатов серологического обследования на маркеры HBV

Маркеры	Интерпретация	Вакцинация
HBsAg(-), анти-НВс(-), анти-НВс(-)	Восприимчивость к HBV-инфекции	Рекомендуется
HBsAg(-), анти-НВс(+), анти-НВс(-)	Есть вакцинированный иммунитет	Нет необходимости
HBsAg(-), анти-НВс(+), анти-НВс(+)	Приобретенный иммунитет после HBV-инфекции	То же
HBsAg(-), анти-НВс(-), анти-НВс(+)	Возможны разные интерпретации: 1) ложноположительная реакция на анти-НВс; 2) низкий, не детектируемый данной тест-системой уровень анти-НВс у пациента после перенесенной HBV-инфекции; 3) перенесенная острая HBV-инфекция; 4) низкий, не детектируемый данной тест-системой уровень HBsAg (у пациента хроническая HBV-инфекция)	Рекомендуется Нет необходимости То же Нецелесообразна
HBsAg(+), анти-НВс(-), анти-НВс(+)	У пациента острая или хроническая HBV-инфекция	Нецелесообразна

всех детей и подростков. Через 20 лет после начала универсальной вакцинации новорожденных частота носительства HBsAg у детей снизилась с 9,8 до 0,6%, развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) в детском возрасте – с 0,54 до 0,20 на 100 тыс. населения. Ожидается аналогичное снижение частоты ГЦК у взрослых в будущем (через 30–40 лет после начала программы вакцинации) [3].

Основные проблемы и нерешенные вопросы, связанные с вакцинацией против HBV:

- необходимость бустерной вакцинации (введение одной дозы вакцины через несколько лет или десятилетий после успешной вакцинации для поддержания иммунного ответа);
- в настоящее время нет однозначного ответа на вопрос, является ли поствакцинальный иммунитет



Строение а-детерминанты HBV, ответственной за синтез HBsAg. Замена молекулы аргинина (R) глицином (G) в 145 позиции приводит к изменению антигенных свойств вируса. Эта мутация выявляется у инфицированных вирусом, несмотря на вакцинацию [2]

пожизненным и, следовательно, необходима ли повторная вакцинация;

- появление вакцинускользающих штаммов HBV. Вследствие мутации в pre-S/S-участке генома вируса возможно изменение строения HBsAg, в том числе а-детерминанты, которая служит основой для вакцины (см. рисунок). В результате вакцининдуцированные антитела не способны нейтрализовать видоизмененный вирус и предотвратить заражение и хронизацию инфекции;
- эффективна ли стандартная вакцина против всех генотипов и субтипов вируса;
- дальнейшая тактика в отношении лиц, не отвечающих на стандартный, в том числе повторный, курс вакцинации. Обсуждают использование у этой категории лиц более иммуногенных вакцин нового поколения (pre-S/S-вакцины) и различных адъювантов.

Наряду с активной (вакцинация), выделяют и пассивную (с помощью HBV-специфического иммуноглобулина против гепатита В) иммунопрофилактику вирусного гепатита В. Пассивная иммунизация представляет собой введение готовых антител (как правило, внутривенно) и обеспечивает относительно кратковременную защиту организма (несколько недель–месяцев). HBV Ig содержит анти-HBs в высокой концентрации; его применяют главным образом после контакта с возбудителем (укол инфицированной иглой, половой контакт с инфицированным партнером), лицам с повышенным риском заражения вирусом гепатита В до или одновременно с вакцинацией против гепатита В (перед операциями, повторной гемотрансфузией, гемодиализом), для профилактики перинатального инфицирования у новорожденных от вирусинфицированных матерей и рецидива HBV-инфекции в печени после трансплантации (табл. 3).

HBV Ig можно вводить одновременно с вакциной против HBV (это не влияет на эффективность иммунопрофилактики), но в этом случае инъекции делают на противоположных участках тела. Необходимо помнить, что HBV Ig может снижать эффективность «живых» вакцин, последние необходимо вводить не менее чем с 12-недельным интервалом после HBV Ig. Если HBV Ig (как и любой другой

Таблица 3

Пассивная иммунизация против гепатита В

Показания к применению	Доза HBV Ig	Время введения
В перинатальном периоде	20–50 МЕ/кг внутривенно, но не менее 100 МЕ (2 мл) однократно	В течение 12 ч после рождения
При половом контакте, уколе инфицированной иглой	0,6 мл/кг внутривенно однократно	В течение 7 дней после укола и 2 нед после полового контакта

Таблица 4

Мероприятия при контакте медицинского работника с кровью пациента с неизвестным статусом по HBV-инфекции [5]

Иммунный статус медицинского работника	Anti-HBs	Тактика ведения	
		HBV Ig	вакцина
Не вакцинирован – быстрая оценка на титр anti-HBs в сыворотке крови	>10 МЕ/мл	В профилактике нет необходимости	
	<10 МЕ/мл	1 доза HBV Ig как можно быстрее; повторить через 1 мес	1 доза сразу и затем еще 3 дозы через 1, 2 и 12 мес
Не закончил весь курс вакцинации – быстрая оценка на титр anti-HBs в сыворотке крови	>10 МЕ/мл	В профилактике нет необходимости	
	<10 МЕ/мл	1 доза HBV Ig как можно быстрее	Закончить курс вакцинации или провести заново по схеме 0–1–2–12
Вакцинирован (результаты неизвестны) – быстрая оценка на титр anti-HBs в сыворотке крови	>10 МЕ/мл	В профилактике нет необходимости	
	<10 МЕ/мл	1 доза HBV Ig как можно быстрее	1 доза вакцины (бустерная вакцинация)
Вакцинирован (не ответил на предыдущий курс вакцинации)		1 доза HBV Ig как можно быстрее; повторить через 1 мес	1 доза сразу и затем еще 3 дозы через 1, 2 и 12 мес
Вакцинирован (с хорошим ответом на вакцину)		В профилактике нет необходимости	

иммуноглобулин) применяли в течение 3 нед после введения «живой» вакцины, инъекцию необходимо повторить через 3 мес. HBVg пациенты хорошо переносят, иногда отмечают покраснение и болезненность в месте введения препарата, крайне редко возникает анафилактическая реакция (чаще у пациентов с гипогаммаглобулинемией и аллергическими реакциями на препараты крови в анамнезе).

В РФ зарегистрированы следующие специфические иммуноглобулины против гепатита В:

- «Антигеп» — иммуноглобулин человека против гепатита В (Москва, Пермь, РФ), в ампулах по 2 мл (100 МЕ anti-HBs);
- иммуноглобулин человека нормальный с повышенным содержанием антител к вирусу гепатита В (Санкт-Петербург, РФ), в ампулах по 2 мл (100 МЕ);
- «Гепатект» — иммуноглобулин человека против гепатита В (Германия), в ампулах по 2 мл (100 МЕ) и 10 мл (500 МЕ).

Меры по профилактике заражения вирусом гепатита В медицинского персонала при случайном контакте с кровью пациента определяются иммунным статусом медицинского работника (вакцинирован, перенес вирусный гепатит В) и осведомленностью об инфицировании пациента. Если информации о наличии или отсутствии у пациента инфекции HBV нет, предлагается следующий подход (табл. 4).

Если известно, что пациент инфицирован HBV, медицинскому работнику необходима обязательная вакцинация по стандартной схеме, за исключением случаев, когда достоверно известно, что медицинский работник вакцинирован с хорошим ответом на вакцину.

В настоящее время целесообразность вакцинации, ее эффективность и безопасность не вызывают сомнения и доказаны во многих клинических и эпидемиологических исследованиях. По данным ВОЗ на 2006 г., в 80% стран, входящих в ООН, введена универсальная вакцинация против HBV всех новорожденных. В. Blumberg, лауреат Нобелевской премии за открытие вируса гепатита В, называет разработку вакцины против гепатита В одним из крупнейших научных достижений прошлого столетия и по праву считает ее первой противораковой вакциной, созданной человеком [1].

Литература

1. Blumberg B., Alter H., Visnich S. A «New» Antigen in Leukemia Sera // JAMA. — 1965; 191: 541–546.
2. Joshi N., Kumar A. Immunoprophylaxis of Hepatitis B virus infection // Indian J. Med. Microbiol. — 2001; 19: 172–183.
3. Ni Y., Chen D. Hepatitis B vaccination in children: The Taiwan experience // Pathol. Biol. (Paris). — 2010; 27. [Epub ahead of print].
4. Poland G., Jacobson R. Prevention of Hepatitis B with the Hepatitis B Vaccine // N. Engl. J. Med. — 2004; 351: 2832–2838.
5. Puro V., De Carli G., Cicalini S. et al. European recommendations for the management of healthcare workers occupationally exposed to Hepatitis B virus and hepatitis C virus // Euro Surveill. — 2005; 10 (10): 573.
6. West D. Clinical experience with Hepatitis B vaccines // Am. J. Infect. Control // 1989; 17: 112–180.

SPECIFIC PREVENTION OF HEPATITIS B VIRUS INFECTION

Professor **D. Abdurakhmanov, MD**

I. M. Sechenov Moscow Medical Academy

The paper discusses the problems of specific immune prophylaxis of viral hepatitis B. It considers indications, efficiency and main schemes of vaccination and administration of specific immunoglobulin against hepatitis B.

Key words: vaccination, specific immunoglobulin, HBV.

КАРДИОМИОПАТИЯ ТАКОТСУБО (ОСТРАЯ ЛОКАЛЬНАЯ ТРАНЗИТОРНАЯ ДИСКИНЕЗИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА)

Е. Саютина, кандидат медицинских наук¹, **А. Сумароков**, кандидат медицинских наук², **Д. Макаров**, **Н. Мазур**, доктор медицинских наук¹

¹РМАПО, ²Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова РКНПК Росмедтехнологий

E-mail: sayutina@hotmail.com

Представлены обзор литературы и собственное клиническое наблюдение кардиомиопатии такотсубо (КМП Т) – малоизвестной в стране патологии. КМП Т – острая локальная транзиторная дискинезия левого желудочка неизвестной этиологии с достаточно быстрым обратным развитием. Детально описаны основные скрининговые исследования при диагностике КМП Т, даны рекомендации по ведению и лечению таких больных.

Ключевые слова: кардиомиопатия такотсубо, инфаркт миокарда, диагностические критерии.

Впервые данная патология описана в 1990 г. японскими исследователями [43]. Заболевание получило такое название потому, что сердце при нем по форме напоминает takotsubo – ловушку, используемую японскими рыбаками для ловли осьминогов. К настоящему времени предложено много других названий: транзиторное катехоламинергическое оглушение, преходящее шарообразное (баллонное) расширение верхушки левого желудочка (ЛЖ), ампульная (амфороподобная) кардиомиопатия (КМП), синдром разбитого сердца [17, 21, 35], синдром транзиторной дисфункции ЛЖ (transient left ventricular dysfunction syndrome) [15]. Американская ассоциация сердца включила это заболевание в группу КМП, назвав ее стрессиндуцированной КМП [31].

В большинстве случаев (90%) заболевание выявляется у женщин в менопаузе [39]. Распространенность его пока неизвестна. В опубликованных сообщениях из разных стран мира показано, что в 0,7–2,5% случаев при первоначально установленном диагнозе острого инфаркта миокарда (ОИМ) в ходе дальнейшего наблюдения и обследования определяется наличие КМП такотсубо (КМП Т) [7, 8, 13, 39].

Наиболее часто возникновению заболевания предшествует физический или психический стресс. В обзоре R. Citro et al. [16] указывается, что такие больные имеют более низкий, чем в популяции, уровень традиционных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (артериальная гипертензия – АГ, дислипидемия, сахарный диабет, курение и отягощенный семейный анамнез).

КМП Т чаще встречается у пожилых женщин, однако описаны случаи ее возникновения у подростков [10, 49] и даже у двухлетней девочки [32] и беременной женщины [11].

Представляем клинический пример.

Больной К., 18 лет, был проконсультирован сотрудниками