

Опыт использования первой российской бестиомерсальной вакцины гепатита В

И.В. Фельдблюм¹, В.Н. Борисова², М.В. Буданов,²

О.В. Коноплева¹, А.М. Николаева³, В.Н. Грязнов⁴

¹Пермская государственная медицинская академия

² ЗАО НПК «Комбиотех», Москва

³ Филиал ФГУП «НПО «Микроген» Минздравсоцразвития России - НПО «Биомед», г. Пермь

⁴ГУЗ «Детская городская больница», г. Пермь

Введение

Профилактика гепатита В (ГВ) входит в число насущных проблем здравоохранения во многих странах мира. С учетом значительной частоты хронизации ГВ, особенно у детей раннего возраста, а также того факта, что существующие сегодня методы лечения этой инфекции малоэффективны и крайне дороги, - вакцинация является единственным надежным методом профилактики. Только прививка способна защитить новорожденных от гепатита В и снизить частоту хронизации ГВ-инфекции [2, 5].

Несмотря на то, что первые вакцины против гепатита В были разработаны еще в 1982 году, широкая специфическая профилактика этой инфекции стала возможной лишь с начала 90-х годов, когда в результате развития генно-инженерных методов были разработаны эффективные, безопасные и относительно недорогие рекомбинантные вакцины. Первый аналогичный отечественный препарат, созданный в НПК «Комбиотех» (Москва), был зарегистрирован и разрешен для клинического применения в 1994 году...

...Важность профилактики заражения вирусом гепатита В в раннем детстве по основному пути - вертикальной передачи инфекции - обусловлена высоким уровнем носительства вируса ГВ. Во многих регионах России носительство порядка 2 - 4% считается средним показателем, в ряде регионов оно достигает 5 - 8%. Общее число носителей вируса гепатита В в России, по данным ряда авторов, превышает 3 млн. человек [5]. До 90% новорожденных от зараженных матерей инфицируются в процессе родов. В случае носительства матерью только HBsAg риск его передачи новорожденному ниже, однако, все эти дети имеют высокий риск заражения при грудном вскармливании и тесном контакте с матерью [4].

Стратегия вакцинации в новом, XXI веке предполагает охват прививками 95% детей первых лет жизни и введение каждому ребенку большого количества препаратов (19 в настоящее время и 27 - 29 - в последующие годы). Сегодня дети развитых стран получают не менее 11 вакцин в течение первых двух лет жизни [2]. Реализация такого стратегического плана означает, что многие миллионы детей будут получать ежегодно от 27 до 37 препаратов [1].

Любая вакцина, вводимая человеку, вызывает изменения во всех системах организма, в частности в иммунной, эндокринной, сердечно-сосудистой, нервной. Связано это в первую очередь с тем, что в вакцинах кроме антигенов, ответственных за выработку иммунитета, содержатся различные примеси и добавки.

В настоящее время в качестве консерванта наиболее часто используется мертиолят (тиомерсал). Его концентрация строго регламентирована документами и не оказывает вредного воздействия на организм прививаемого. Однако многочисленные прививки, предусмотренные Национальным календарем детям первого года жизни, и одновременное введение двух-трех вакцин в разные участки тела могут обеспечить эффект кумулятивной интоксикации [2]. Высказано предположение, что мертиолят может вызвать неврологические осложнения и

аллергизацию организма [3]. Несмотря на отсутствие весомых доказательств небезопасности тиомерсалсодержащих вакцин. Комитет по патентованным лекарственным средствам ЕМЕА (Европейское агентство по оценке медицинских продуктов для общественности) рекомендует использовать вакцины, которые не содержат этого консерванта. В современных условиях в Европейском союзе использование тиомерсалсодержащих вакцин ограничено. Американская контролирующая организация PDA не рекомендует применение данных вакцин для иммунизации детей, так как детский организм более чувствителен к соединениям ртути [2, 3]. В целях снижения вредного воздействия вакцин на организм прививаемого ребенка ЕМЕА рекомендует поощрять производство вакцин, не содержащих тиомерсал. Первой бестиомерсальной вакциной, полученной в России, стала вакцина против гепатита В производства ЗАО «НПК «Комбиотех» (Москва). Вакцина не содержит не только тиомерсала, но и других консервантов.

Целью настоящего исследования явилась оценка реактогенности и иммуногенности бестиомерсальной вакцины гепатита В производства НПК «Комбиотех».

Материалы и методы

Исследования проведены в г. Перми в 2005 году. Оценка реактогенности вакцины гепатита В, не имеющей в своем составе тиомерсала, проведена в условиях контролируемого эпидемиологического исследования на базе городской клинической больницы № 2. Под наблюдением находилось 120 новорожденных детей, привитых против гепатита В в первые сутки с момента рождения в соответствии со схемой Национального календаря. Группу наблюдения составили дети ($n = 60$), привитые вакциной «Комбиотех», не содержащей тиомерсала. Дети группы сравнения ($n = 60$) получили вакцину гепатита В «Вирион», содержащую 50 мкг тиомерсала. Группы были сформированы методом случайной выборки (единица выборки - 1 человек). Наблюдение проводилось неонатологом в течение 5 дней после прививки по специально разработанной карте, предусматривающей оценку 12 симптомов как общих, так и местных реакций на прививку.

Иммуногенность вакцины изучена в условиях контролируемого исследования на базе одного из учреждений ГУИН. Методом случайной выборки из числа женщин, отбывающих наказание, были сформированы две группы. Группа наблюдения ($n = 27$) была привита вакциной «Комбиотех», не содержащей тиомерсала. Группа сравнения ($n = 27$) была иммунизирована вакциной «Комбиотеха» той же серии, в состав которой в качестве консерванта включен тиомерсал. Группы были однородны по возрасту и состоянию здоровья. Средний возраст женщин первой группы составил $35,8 \pm 1,6$ года, второй - $33,2 \pm 1,4$ года (критерий Стьюдента (t) - 1,22). Доля женщин с хронической патологией в группе наблюдения составила 78,0%, в группе сравнения - 74,0% ($t = 0,6$). При этом 7 женщин в первой и второй группах страдали хроническим алкоголизмом. Патология легочной системы была зарегистрирована в 11% случаев в группе наблюдения и в 18,0% случаев в группе сравнения ($t = 0,7$). Заболевания сердечнососудистой системы встречались одинаково часто в обеих группах. Патология мочеполовой системы выявлена у 4 женщин из группы наблюдения (15,0%) и у 1 женщины из группы сравнения (4,0%) ($t = 1,4$), патология желудочно-кишечного тракта - в 11,0 и 7,0% случаев соответственно ($t = 5$). В каждой группе было по 1 женщине, страдающей заболеваниями эндокринной системы (4,0%), в группе сравнения 1 человек имел кожную патологию ($t = 1,0$),

Отбор женщин проводился на основании результатов фонового обследования. Как в группе наблюдения, так и в группе сравнения в сыворотке крови испытуемых отсутствовали маркеры ГВ (HBs-антиген и анти-HBs).

Женщины обеих групп были привиты по схеме: 0-7-21 день. Основанием для выбора данной схемы стали высокий уровень распространенности социально- обусловленных заболеваний среди осужденных женщин детородного возраста - 20 - 39 лет - и их девиантное поведение. У пятой части женщин при поступлении в учреждение исполнения наказаний установлены хронические формы гепатитов В, С или их сочетание. Показатель распространенности гепатитов В и С составил 210,2 на 1000 человек данного контингента, что превысило аналогичный уровень среди жителей Перми в 51,4 раза. Частота выявления маркеров инфицирования вирусом гепатита В составила 62,5 на 1000, гепатита С - 142,1, что превысило уровень инфицирования населения 20-39 лет в 6,9 и 7,3 раза соответственно. Как показали результаты анкетирования, 40% женщин связывали свое инфицирование вирусами гепатитов В и С с внутривенным введением наркотиков, еще 40% указали на половой путь передачи, 20% женщин затруднились ответить. Таким образом, высокий уровень распространения ГВ-инфекции, условия размещения женщин в учреждении и девиации в их поведении (в 14,1% случаев женщины практиковали однополую любовь, в некоторых отрядах их доля достигала 31%) свидетельствовали о высокой вероятности распространения гепатита В среди потенциально здорового контингента осужденных женщин и обусловили выбор данной, экстренной схемы иммунизации.

Контроль иммуногенной активности вакцин был проведен через 1,5 месяца после законченной иммунизации. Определение анти-НВs в сыворотке крови привитых проводили методом ИФА с использованием тест-системы Пермского НПО «Биомед».

Результаты и обсуждение

Тщательное клиническое наблюдение в поствакцинальном периоде не выявило существенных различий в его течении у детей, привитых различными вакцинами гепатита В. Как в группе наблюдения, так и в группе сравнения тяжелых поствакцинальных осложнений и местных реакций на введение вакцин не зафиксировано. У 2 детей, привитых бестиомерсальной вакциной, имели место общие поствакцинальные реакции в виде изменения поведения (возбуждение, возникшее через 24 часа после прививки, продолжительностью 5 дней) и ухудшения аппетита (через 48 часов после прививки, продолжительностью 3 дня). В группе сравнения общие поствакцинальные реакции зарегистрированы у 5 человек. У 3 новорожденных детей отмечены изменения в поведении, при этом у 2 имело место возбуждение, возникшее через 30 минут после прививки, продолжительностью 3 и 4 дня, у 1 ребенка - вялость, возникшая через 48 часов после прививки и продолжавшаяся в течение двух дней. У 1 ребенка зарегистрировано ухудшение аппетита через 48 часов после иммунизации, продолжительностью три дня. У 1 ребенка из группы сравнения была выявлена конъюгационная желтуха. Таким образом, число поствакцинальных реакций в группе детей, привитых вакциной «Комбиотех», составило 3,3% против 6,6% в группе привитых вакциной «Вирион» ($p > 0,05$).

Сравнительная оценка иммуногенности вакцин гепатита В, содержащих и не содержащих тиомерсал, не выявила достоверных различий. Так, доля женщин, имеющих в сыворотке крови защитный уровень анти-НВs (10 МЕ/мл и более) после законченной иммунизации, в группе привитых бестиомерсальной вакциной составила 78,0% и достоверно не отличалась от таковой в группе привитых вакциной, содержащей консервант, - 85% ($t= 0,2$; $p < 0,05$), Лица, в сыворотке крови которых уровень анти-НВs оказался ниже защитного, в первой группе встречались в 22,0% случаев, во второй - в 15% (при $p > 0,05$). Средняя геометрическая титров в группе наблюдения составила $73,5 \pm 2,6$ против $80,1 \pm 2,9$ в группе сравнения ($p < 0,05$).

Выводы

Таким образом, проведенные исследования показали, что первая отечественная бестиомерсальная вакцина гепатита В характеризуется низкой реактогенностью и высокой иммуногенностью. Удаление из состава вакцины тиомерсала не снижает ее иммунологической активности. Уровень серопротекции при использовании данной вакцины достоверно не отличался от такового при использовании вакцины с консервантом, даже при иммунизации по схеме 0-7-21 день, характеризующейся, как известно, несколько более низкой эффективностью. Средняя геометрическая титров анти-НВs при иммунизации бестиомерсальной вакциной по схеме 0-7-21 день более чем в 7 раз превысила минимальный уровень серологической защиты. Частота и характер поствакцинальных реакций не отличались от таковых при использовании аналогичных зарубежных вакцин [5].

Полученные результаты позволяют рекомендовать вакцину «Комбиотех», не содержащую тиомерсала, для успешного использования в практике здравоохранения.

Литература

- 1.Брико Н.И. Достижения и перспективы иммунопрофилактики инфекционных болезней // *Медицинская сестра*. 2005. № 1. С. 5 -11.
- 2.Медуницын Н.В. *Вакцинология*. - М.: Триада-Х, 2004. - 272 с.
- 3.Медуницын Н.В. Побочное действие вакцин // *Биопрепараты*. 2001. № 3, С. 10 -12.
- 4.Таточенко В.К. *Иммунопрофилактика-2005*. - М. 2005, - 192 с.
- 5.Шахгильдян И.В., Михайлов М.И., Онищенко Г.Г. *Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика)*. -М.:ГОУВУНМЦМЗРФ, 2003.-383С.