

Вакцинопрофилактика гепатита В у недоношенных детей

В. Н. Соннов, О. В. Шамшева ГОУ ВПО Российский государственный медицинский университет Росздрава, Роддом № 15, Москва

По действующему Национальному календарю профилактических прививок вакцинация против гепатита В (ГВ), начиная с 2000 года, является обязательной для всех новорожденных детей. Однако реализация программы массовой вакцинопрофилактики ГВ сдерживается рядом факторов, среди которых на первом месте стоит не столько отсутствие средств, сколько настроенность и сохранившееся предубеждение врачей практического звена здравоохранения против дополнительной вакцинации в календаре профилактических прививок и особенно опасение неонатологов вводить вакцину против ГВ почти одновременно с вакциной БЦЖ. В первую очередь данное положение затрагивает недоношенных, у которых имеет место тяжелое или среднетяжелое состояние при рождении и транзиторный иммунодефицит в течение первых месяцев жизни [1].

Между тем, при ежегодном увеличении числа новорожденных в РФ и г. Москве в течение последних 5 лет показатель детей, родившихся недоношенными в г. Москве остается стабильным — около 5000 детей в год, что составляет 4,5—6% от всех родившихся детей и совпадает с частотой преждевременных родов в РФ.

В настоящее время получены первые результаты 5-летней массовой вакцинопрофилактики ГВ у новорожденных детей в РФ: более чем в 3 раза снизилась заболеваемость ГВ среди детей до 14 лет, а у детей до года она регистрируется лишь в единичных случаях (в 1999 г. - у 5, в 2000 г. - у 2).

Очевидным успехом является и более медленное, по сравнению с заболеваемостью, снижение числа регистрируемых носителей HBsAg как основных источников ГВ. Так, по данным Шахгильдяна И. В. [2], в Республике Тыве в 2002 году этот показатель составил 0,8% против 9% в 1990—1991 гг.

С другой стороны, реализация программы поголовной вакцинопрофилактики ГВ сдерживается рядом факторов, а именно: 1) до 5% детей не отвечают формированием протективного иммунитета на тот или иной антиген; 2) существуют противопоказания к иммунизации в связи с наличием тяжелой соматической патологии; 3) иммунодефициты. Последние два состояния, к которым можно отнести и недоношенность, часто рассматриваются педиатрами как прямое противопоказание к проведению вакцинации любыми препаратами [3]. А между тем, уровень инфицированности вирусом ГВ среди таких детей достаточно высок.

Недоношенным считается ребенок, рожденный до окончания 37 недели беременности с весом менее 2500 г.

Постоянными факторами риска по инфицированию вирусом ГВ недоношенных детей являются: возрастающий объем инвазивных вмешательств, особенно в первые недели жизни; проведение интенсивной терапии, включающей катетеризацию периферических и центральных вен; а также переливание компонентов крови и длительное нахождение в стационаре. С другой стороны, транзиторное иммунодефицитное состояние развивается у всех недоношенных и

характеризуется незрелостью как неспецифического (снижение уровня лизоцима, бета-лизинов, пропердина и комплемента), так и специфического (низкое розеткообразование В-лимфоцитов, снижение функциональной активности Т - лимфоцитов) звеньев иммунитета.

Известно, что недоношенные дети способны формировать специфический иммунный ответ, однако реагирование происходит преимущественно в виде выработки антител класса IgM в связи с блокадой механизма переключения (реаранжировки) генов изотипического синтеза иммуноглобулинов с IgM на IgG, что отражает незрелость В-клеточной системы. Такой иммунофенотип характеризуется одновременным экспрессированием поверхностных IgM и IgG, что контрастирует с изолированной выработкой только IgG или IgA В-клетками у взрослых. Выработка собственного IgG у недоношенных детей начинается не раньше 6—7 месяцев жизни [1, 4]. Исследования, посвященные изучению специфического иммунного ответа на вакцинацию против ГВ у недоношенных, рожденных от HBsAg-негативных матерей, малочисленны, а результаты их довольно противоречивы.

Целью нашего исследования было изучение клинических проявлений реакций и показателей напряженности специфического иммунного ответа на вакцинацию против гепатита В у недоношенных детей.

Материалы и методы исследования

Под нашим наблюдением находилось 97 новорожденных детей от HBsAg- негативных матерей. 85 детей были недоношенными и 12 доношенными (группа сравнения). Клинически состояние детей при рождении расценивалось как удовлетворительное, средней тяжести и тяжелое. Дети в среднетяжелом и тяжелом состоянии получали общепринятую терапию, включающую адекватный тепловой режим (кювез или лучистое тепло), дополнительную оксигенацию 30% кислородом через маску или 60% кислородом в кислородной палатке. Подбор дополнительной оксигенации проводился на основе анализа клинического состояния ребенка, оценки СДР (синдром дыхательных расстройств) по шкале Сильвермана и КОС (кислотно-основного состояния) крови. Проводилась медикаментозная терапия (антигеморрагическая, антибактериальная, гормональная, переливание компонентов крови), инфузионная терапия (10% глюкоза из расчета физиологической потребности с электролитами Мд+, Са+, No+, К+).

Все дети прививались отечественной рекомбинантной дрожжевой вакциной против гепатита В «Комбиотех» по стандартной схеме 0,1, 6 месяцев, в стандартной дозе (0,5 мл). Вакцина вводилась внутримышечно в передненаружную поверхность бедра. В течение трех суток после вакцинации ребенок находился под наблюдением врача для оценки общих и местных вакцинальных реакций.

Отбор недоношенных детей для вакцинации против ГВ проводился по следующим критериям:

1. Вес при рождении более 1500 г.
2. Отсутствие отрицательной динамики в состоянии ребенка в течение первых 12 часов жизни.
3. Отсутствие клинических проявлений врожденной или перинатальной инфекции.
4. Отсутствие СДР или СДР до 3 баллов (по шкале Сильвермана) при рождении и отсутствие отрицательной динамики в клинической картине СДР в течение первых 12 часов жизни на фоне купированного респираторно - метаболического ацидоза по данным КОС крови.

Таблица 1. Нозологическая структура заболеваемости недоношенных детей (n= 27)

Наименование	Всего	Дети с весом 1500-1999 г	Дети с весом 2000-2500 г
Тяжелое состояние	17(63%)	11(41%)	6(22%)
Состояние средней тяжести	10(37%)	0	10(37%)
С-м возбуждения ЦНС	19(70%)	6(22%)	13(48%)
С-м угнетения ЦНС	8(30%)	5(19%)	3(11%)
Пневмопатия	26(96%)	11(42%)	15(54%)
СДР	8(30%)	6(22%)	2(8%)
Общий отечный с-м	17(63%)	4(15%)	12(48%)
Внутриутробная гипотрофия	5(19%)	2(11%)	2(8%)
Внутриутробная инфекция (без очагов)	19(70%)	10(37%)	9(33%)
Конъюгационная желтуха	21(78%)	9(33%)	12(45%)

5.Отсутствие асфиксии при рождении.

6.Отсутствие гемолитической болезни новорожденных. Исключались дети, рожденные от матерей, у которых в течение беременности были найдены титры антител к резус-фактору или группе крови ребенка и, таким образом, возникала угроза развития гемолитической болезни новорожденных по резус-фактору или АВО-группе крови.

7.Отсутствие клиники тяжелых перинатальных поражений ЦНС.

8.Отсутствие других врожденных и перинатальных заболеваний, сопровождающихся тяжелой дыхательной, сердечнососудистой, острой почечной или полиорганной недостаточностью.

Всем матерям и детям проводилось серологическое исследование маркеров ГВ и ГС. Отсутствие HBsAg у матерей подтверждалось трехкратным отрицательным результатом на HBsAg в течение беременности.

Маркеры гепатита В и С у детей определяли сразу после рождения в пуповинной крови.

Первую инъекцию вакцины «Комбиотех» все дети получили в течение первых 24 часов жизни (с 13 по 24 час).

Специфические антитела (анти-HBs) определялись в среднем через 6 недель после завершения курса вакцинации.

Серологические маркеры гепатитов определяли методом ИФА с помощью коммерческих тест-систем «ДС-ИФА» и MonoLisa в лаборатории кафедры детских инфекций с курсом вакцинопрофилактики ФУВ РГМУ (зав. лаб. доц. Конев В. А.).

В соответствии с существующими рекомендациями концентрацию антител в образцах сывороток, равную или больше 10 мМЕ/мл, считали протективной. При определении концентрации специфических антител в пределах от 10 мМЕ/ мл до 99 мМЕ/мл иммунный ответ расценивался как слабый, >100 мМЕ/мл — напряженный, в т. ч. от 100 мМЕ/мл до 499 мМЕ/мл — достаточный, от 500 мМЕ/ мл до 1000 мМЕ/мл — сильный и свыше 1000 мМЕ/мл — очень сильный.

Статистический анализ проводился с расчетом арифметического и среднего

квадратического отклонения, для оценки статистической достоверности различий в группах использовался критерий Вилкоксона. При значении $p < 0,01$ различия в группах считались статистически достоверными.

Результаты и их обсуждение

Получены результаты вакцинации 27 недоношенных детей с весом при рождении от 1500 до 2500 г, из них детей с массой 1500—1999 г было 11, 2000—2500 г

— 16. Дети родились со сроком гестации 30—33 недели (12) и 34—37 недель (15).

Оценка по шкале Апгар составила $5,9 \pm 1,0$ (в конце первой минуты жизни), $6,7 \pm 0,75$ см (в конце пятой минуты жизни).

Состояние при рождении было расценено как тяжелое у 17 детей (63%), средней тяжести — у 10 (37%).

Как видно из табл. 1, синдром возбуждения или угнетения ЦНС диагностировался у всех новорожденных (100%), пневмопатия — у 26 (96%), синдром дыхательных расстройств (СДР) — у 8 (30%), общий отечный синдром — у 17 (63%), внутриутробная гипотрофия — у 3 (15%), внутриутробная инфекция (без очагов) — у 18 (67%). Все новорожденные имели сочетанную патологию.

За время нахождения в роддоме у 21 ребенка (78%) развилась конъюгационная желтуха (у 14 — на 2, у 7 — на 3 сутки жизни). Уровень билирубина составил 153 ± 26 мкмоль/мл.

В роддоме дети находились $2,4 \pm 1$ суток, после чего были переведены на 2 этап выхаживания в клиники г. Москвы.

Наблюдение за детьми в поствакцинальном периоде показало отсутствие, каких-либо местных и общих реакций на введение вакцины.

За время нахождения в роддоме состояние детей было без отрицательной динамики.

Результаты серологического исследования сывороток показали, что через месяц после законченного курса вакцинации против ГВ специфические антитела в протективных значениях выработались у всех недоношенных, т. е. показатель сероконверсии составил 100%.

На формирование высокого уровня сероконверсии (98,4%) при вакцинации против ГВ среди недоношенных с весом при рождении от 700 до 2460 г и со сроком гестации от 25 до 36 недель указывает Golebiowska M. [5]. По данным Fu- Yuan Huang [6] высокий уровень сероконверсии отмечался как у детей с весом при рождении до 2000 г и сроком гестации 28—37 недель (95%), так и у детей, рожденных с весом более 2000 г и сроком гестации 32—37 недель (90%).

Belloni C. [7] показал на 2002 недоношенном ребенке с весом менее 1000 г, 1000—1499 г и 1500—2499 г формирование протективного иммунитета в 98—100% случаев на введение вакцины в стандартной дозе и по стандартной схеме.

В то же время исследования Losonsky G.A. [8] свидетельствуют о слабой иммунологической эффективности рекомбинантных вакцин у недоношенных детей. Так, защитный уровень антител выявлен им в 52, 68 и 84% случаев соответственно у детей с весом при рождении < 1000 г, $1000—1500$ г и > 1500 г.

Авторы указывают, что среди не ответивших на вакцинацию детей преобладали лица с массой при рождении < 1700 г. Из них терапию гормонами получали 26% детей против 9% в группе серопозитивных.

К выводу о недостаточности иммунного ответа на прививку против ГВ у недоношенных пришел Daksba M. Patel [9]: при начале вакцинации в первые 4 суток протективные анти-НВs определялись лишь в 68 и 52% случаев соответственно у недоношенных, рожденных с весом > 1000 г и < 1000 г. При вакцинации в месячном возрасте протективные антитела после

законченного курса определялись уже у 90% детей, рожденных с весом < 1000 г и у 100% — с весом > 1000 г, однако количество детей, выработавших напряженный иммунитет, практически не изменилось.

Таким образом, данные литературы противоречивы. Проведенные нами исследования свидетельствуют о том, что вакцинация против ГВ недоношенных детей с весом при рождении от 1500 г безопасна и приводит к выработке анти-НВs в 100% случаев.

Исследование уровня специфических антител у вакцинированных детей показало, что 24 из 27 недоношенных детей (89%) ответили формированием напряженного специфического иммунного ответа, расцененного нами как достаточный (6), сильный (11) или очень сильный (7). Лишь у 3 детей (11%), из которых у одного ребенка масса при рождении была < 2000 г и у 2 — с массой > 2000 г, иммунный ответ был слабым (10—99 мМЕ/мл). Среднее значение титра антител у детей с большим весом при рождении было достоверно выше, чем у детей с меньшим весом и составило 549 ± 297 мМЕ/мл и 475 ± 303 мМЕ/мл соответственно ($p < 0,01$).

Анализ полученных данных показал, что из 11 детей с массой при рождении < 2000 г у одного ребенка титр антител был в пределах 10—99 мМЕ/мл (9%), у 4 — 100—499 мМЕ/мл (36%), у 3 — 500—1000 мМЕ/мл (27,5%) и у 3 — > 1000 мМЕ/мл (27,5%).

Из 16 детей с массой при рождении > 2000 г. у 2 детей титр антител был в пределах 10—99 мМЕ/мл (12,5%), у 2 — 100—499 мМЕ/мл (12,5%), у 8 — 500—1000 мМЕ/мл (50%) и у 4 — > 1000 мМЕ/мл (25%).

Различия в уровнях защитных антител у недоношенных в зависимости от массы при рождении было выявлено Chawareewong S. [10] и Lau YL. [11].

Golebiowska M. [5] получила средний титр антител 2431, 4 и 4803, 9 мМЕ/мл у детей с весом при рождении < 2000 г и > 2000 г соответственно. Низкий титр антител (10—99 мМЕ/мл) отмечался лишь у 6,3% недоношенных детей с массой < 2000 г. Авторами не было выявлено зависимости уровня антителообразования от времени начала вакцинации и это позволило им рекомендовать вводить первую дозу вакцины всем недоношенным как можно раньше в связи с высоким риском инфицирования вирусом ГВ.

Нами было также установлено, что концентрация анти-НВs была достоверно выше у детей, рожденных со сроком гестации 34—37 недель (среднее значение титра антител 709 ± 221 мМЕ/мл) по сравнению со сроком 30—33 недели (среднее значение титра антител $288 + 264$ мМЕ/мл) ($p < 0,01$).

Анализ данных показал, что из 11 недоношенных, рожденных на сроке гестации 30—33 недели, у 8 детей (73%) титр специфических антител был напряженным, в т. ч. в 45% случаев он был достаточным и в 28% — сильным или очень сильным. У 3 детей (27%) специфические антитела выработались в низких значениях.

У 16 детей, рожденных на сроке 34—37 недель, отмечался либо достаточный (6%), либо сильный (63%) или очень сильный (31%) иммунный ответ.

Заключение

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что вакцинация против ГВ недоношенных детей безопасна: клинические проявления вакцинальных реакций практически отсутствуют. Недоношенные дети с массой при рождении 1500—2000 г способны отвечать выработкой специфического иммунитета на введение рекомбинантных вакцин против ГВ. Введение недоношенным в течение первых 24 часов жизни отечественной вакцины «Комбиотех» по стандартной схеме 0, 1, 6 месяцев и в стандартной дозе (0,5 мл) привело к формированию протективного иммунитета в 100% случаев. При этом напряженный иммунный ответ (> 100 мМЕ/мл) сформировался в 89% случаев. Достоверно более высокий иммунный ответ получен у

детей с массой при рождении > 2000 г и сроком гестации 34—37 недель по сравнению с недоношенными с массой < 2000 г и сроком гестации 30—33 недели ($p < 0,01$).

Литература:

1. Яцык Г. В. *Иммунитет новорожденных /Руководство по неонатологии.* — М.: Гардарики, 2004. — С. 94—95.
2. Шахгильдян И. В. *Современные эпидемиологические особенности и состояние вакцинопрофилактики гепатита В в Российской Федерации / И. В. Шахгильдян, М. И. Михайлов, П. А. Хухлович // Детские инфекции.* — 2005. — Т. 4, № 2. — С. 3—10.
3. *Распоряжение Комитета здравоохранения Москвы и Центра ГСЭН в г. Москве № 17-22/218 и № 33-18-1195 от 14.12.2001 г. «Об организации и проведении профилактических прививок против гепатита В новорожденным в акушерских стационарах г. Москвы».*
4. Студеникин В. М. *Становление +лимфоидной системы и особенности мембранных рецепторов иммунокомпетентных клеток в раннем онтогенезе: Автореф. дисс. ... д.м.н.* — М., 1997. — С. 7—8.
5. Golebiowska M. *Hepatitis B vaccination in preterm infant/.* Golebiowska, D. Kardas-Sobantka, D. Chlebna-Sokol // *Eur. J. Pediatr.* — 1999. — V. 158. — P. 293—297.
6. Fu-Yuan Huang. *Hepatitis B vaccination in preterm infant / Fu Yuan Huang, Ping-Ing Lee // Archives of Disease in Childhood.* — 1997. — V. 77. — P. 135—138.
7. Bellon C. *Immunogenicity of hepatitis B vaccine in term and preterm infants / C. Belloni, G. Chirico, A. Pistorio // Acta Paediatr.* — 1998. — V. 87. — P. 336—338.
8. Losonsky G. A. *Hepatitis B vaccination of Premature Infants // Pediatrics.* — 1999. — V. 103(2).
9. Daksba M. Patel. *Immunogenicity of hepatitis B vaccine in healthy very low birth weight infants / Daksba M. Patel J. Butler, S. Feldman.* — Department of Pediatrics, University of Mississippi Medical Center, Mississippi, 1997. — P. 641-643.
10. Chawareewong S. *Immune response to hepatitis B vaccine in premature neonates / S. Chawareewong, A. Jirapangsa, K. Lokaphadhana // Southeast. Asian. J. Trop. Med. Public. Health.* — 1991. — V. 22. — P. 39—40.
11. Lau Y. I. *Response of preterm infants to hepatitis B vaccine / Y I. Lau, A. Y. Tarn, K. W. Ng // J. Pediatr.* — 1992. — V. 121. — P. 962-965.