

# ФОРСИФИЦИРОВАННАЯ ВАКЦИНАЦИЯ ПРОТИВ ГЕПАТИТА В У ДЕТЕЙ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ

О. В. ШАМШЕВА, М. А. ОСИПОВА, В. А. ПОЛЯКОВ

РОССИЙСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ, НИИ ДОГ РОИЦ ИМ. Н. Н. БЛОХИНА РАМН, МОСКВА

185 детей со злокачественными опухолями, находящиеся на полихимиотерапии, были вакцинированы против гепатита В вакцинами Комбиотех и Энджерикс В по схеме 0, 1, 2, 6 месяцев, из них 92 ребенка — в сочетании с иммуномодуляторами Имунофаном (43), Полиоксидонием (34) и Гепоном (15). Реакции слабой и средней силы наблюдались лишь в 3,8% случаев. Форсифицированная вакцинация привела к некоторому усилению выработки специфических антител, однако в большинстве случаев полученная разница была не достоверна. Очевидно, что необходимо продолжить поиск более удачных схем и доз форсифицированной вакцинации, основой которой может быть конъюгация вакцинного антигена с иммуномодулятором.

Ключевые слова: форсифицированная вакцинация, дети, солидные опухоли, онкогематологические заболевания.

На I Конгрессе педиатров-инфекционистов, прошедшем 4—6 декабря 2002 г. в Москве, отмечено, что, наряду с решением проблемы так называемых управляемых инфекций, пришло и осознание необходимости массовой вакцинации против гепатита В. Предложено на местах добиваться 95% охвата профилактическими прививками против этой инфекции. Однако реализация программы поголовной вакцинопрофилактики сдерживается рядом факторов, а именно: 1) до 5% детей вообще 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 часто рассматриваются педиатрами как прямое противопоказание к проведению вакцинации любыми препаратами. А между тем, уровень инфицированности вирусным гепатитом В среди таких детей достаточно высок и составляет 29—76% среди детей, страдающих онкогематологическими заболеваниями и 36,5% — солидными опухолями [1].

К постоянным факторам риска по инфицированию HBV детей со злокачественными образованиями относятся массивные гемотрансфузии, парентеральное введение большинства лекарственных средств, инвазивные методы исследования, оперативные вмешательства и др. Присоединение гепатита В приводит к необходимости прерывания лечения основного заболевания, увеличению перерывов между курсами полихимиотерапии (ПХТ), что, в свою очередь, может вызвать прогрессирование основного заболевания (иногда вплоть до летального исхода), и как следствие — повышение частоты рецидивов, увеличение количества койко-дней, удорожание лечения.

В то же время известно, что дети, страдающие онкологическими заболеваниями, имеют выраженные отклонения показателей иммунного статуса от возрастной нормы, обусловленные как собственно опухолевым процессом, так и иммуносупрессивным действием проводимой ПХТ, что приводит к значительному снижению выработки специфического иммунитета на введение вакцины против гепатита В, вплоть до отсутствия протективного уровня антител [2—4].

Существующие в настоящее время подходы для формирования иммунологической защиты против гепатита В у

детей со злокачественными опухолями (30) можно условно разделить на три направления: 1) введение специфического иммуноглобулина, чье действие кратковременно; 2) увеличение дозы и кратности введения вакцины против гепатита В; 3) форсифицированная вакцинация.

Исследования, проведенные на нашей кафедре, показали, что вакцинопрофилактика гепатита В у детей с различными злокачественными опухолями, находящимися на полихимиотерапии, увеличенными дозами вакцины не оказывает существенного влияния на антителообразование [1, 3, 5, 6].

Слабая иммуногенность вакцин против гепатита В у детей с онкогематологическими заболеваниями выдвигает в число актуальных проблем форсифицированную вакцинацию. По мнению Р. В. Петрова и Р. М. Хаитова (1999), идея усиления иммунного ответа на вакцину с помощью иммуностимулирующих препаратов может стать самой плодотворной в ближайшем будущем [7].

В настоящее время доказано форсифицирующее влияние полиоксидония при сочетании его введения с вакцинами против гепатита А, АДС-М-препаратом [8, 9].

В этой связи также привлекают внимание ликопид, миелопид, точнее его фракция МП-3, многочисленные препараты, полученные из тимуса крупного рогатого скота, и их родоначальник Т-активин. К иммуномодуляторам последнего поколения относятся миелопид (его фракция МП-1), имунофан, представляющий собой модифицированную структуру естественного гормона иммунитета. Известно, что механизм действия имунофана связан, с одной стороны, со стимуляцией препаратом образования ИЛ-12 иммунокомпетентными клетками, с другой — с повышением чувствительности лимфоидных клеток к этому лимфокину, что, вероятно, реализуется посредством увеличения плотности соответствующих рецепторов. Имунофан оказывает регулирующее влияние на продукцию медиаторов иммунитета, иммуноглобулинов, обеспечивает восстановление пролиферативной активности лимфоцитов у иммунокомпрометированных лиц и стимулирует синтез антителпродуцирующих клеток [10].

Изучение эффективности пептидного иммуномодулирующего препарата проведено при совместном его применении с бруцеллезной лечебной вакциной у взрослых, АДС-М-препаратом — у детей с аллергия-

тологией. Последнее выявило снижение уровня IgE в 2—3 раза по отношению к исходному значению и развитие нормального иммунологического ответа на дифтерийный компонент вакцины [10].

Среди иммуномодуляторов последнего поколения большой интерес вызывает синтетический пептид гепон, который активирует иммунную защиту организма через изменение спектра синтезируемых цитокинов. В частности, гепон индуцирует альфа-, бета- и гамма-интерфероны, активирует нейтрофильные гранулоциты, усиливает синтез антител против антигенов инфекционной природы.

Целью нашей работы было изучить переносимость рекомбинантных вакцин, их эффективность и возможность применения принципа форсифицированной вакцинации у детей со злокачественными опухолями.

### Материалы и методы

Поствакцинальные реакции и специфическое антителообразование было изучено у 185 детей с ЗО, вакцинированных против гепатита В, из них у 92 — в сочетании с иммуномодулятором.

Среди наблюдавшихся детей острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) был у 56 детей, неходжкинская лимфома — у 23, болезнь Ходжкина — у 7, злокачественный гистиоцитоз — у 2, ретинобластома — у 18, нейробластома — у 6, нефробластома — у 17, злокачественные опухоли костей — у 29, герминогенные опухоли яичников — у 6, рак щитовидной железы — у 2, гепатоцеллюлярная карцинома — у 1, другие опухоли — у 18.

Большинство детей получали лечение по протоколам высокого и среднего риска, которые включали в себя несколько курсов интенсивной ПХТ, лучевую терапию, оперативное лечение, высокодозную ПХТ с трансплантацией стволовых клеток.

Для проведения вакцинации отбирались дети с отрицательными результатами обследования на маркеры острой и хронической HBV-инфекции, ранее не вакцинированные. Контроль за маркерным спектром HBV-, HCV-, HGV-инфекциями осуществлялся в течение всего периода наблюдения за вакцинированными детьми.

Первая инъекция вакцины против гепатита В проводилась сразу после постановки диагноза, т. е. до начала лечения основного заболевания.

Из 92 детей, получивших форсифицированную вакцинацию по схеме 0, 1, 2, 6 месяцев на фоне полихимиотерапии, 43 ребенка были иммунизированы вакцинами Энджерикс В и Комбиотех в сочетании с Имунофаном, 34 — вакцинами Энджерикс В и Комбиотех в сочетании с Полиоксидонием, 15 — вакциной Комбиотех в сочетании с Гепоном.

Имунофан вводился подкожно в дозе 1 мл за день до вакцинации и на 14-й, 15-й, 16-й дни после каждой вакцинации.

Полиоксидоний вводился в/м в дельтовидную мышцу в дозе 200 мкг (0,1—0,15 мг/кг в сутки), трехкратно: за день до вакцинации и в день каждой вакцинации, в разные части тела. Предварительно 3 мг препарата растворяли в 1—1,5 мл изотонического раствора хлорида натрия.

Гепон назначался сублингвально, однократно в день вакцинации, в возрастной дозе.

93 ребенка со ЗО, составившие группу контроля, получали только вакцину против гепатита В на фоне полихимиотерапии по схеме 0, 1, 2, 6 мес.

Определение серологических маркеров в сыворотке крови детей, подлежащих вакцинации против гепатита В, а также уровня титра специфических антител у иммунизированных детей проводили методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью коммерческих тест-систем «Abbot» (США), «Organon» (Голландия), «Рош-Москва» на оборудовании и фотометре «Quantum» фирмы «Abbot» в лаборатории кафедры детских инфекций РГМУ (зав. лаб. — доц. Конев В. А.).

В соответствии с существующими рекомендациями концентрацию антител в образцах сывороток, равную или больше 10 МЕ/л, считали протективной.

### Результаты и их обсуждение

Наблюдение за детьми в поствакцинальном периоде показало наличие местных и общих реакций слабой и средней силы в 3,8% случаев после вакцинации Комбиотех и Энджерикс В.

У 2 детей после первой вакцинации отмечалась субфебрильная температура, и у 2 — отек и гиперемия в месте инъекции диаметром 4—5 см, что в одном случае явилось результатом подкожного введения вакцины. Все реакции проходили самостоятельно и не требовали специального лечения.

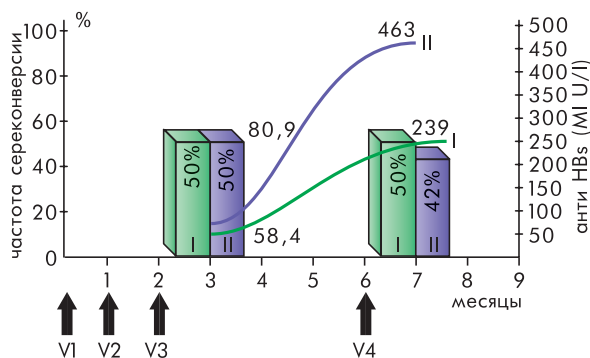
Через месяц после третьей инъекции показатель сероконверсии был практически одинаковым как у детей со ЗО, получавших только вакцину Комбиотех, так и в сочетании с иммуномодулятором Имунофан и составил 61 и 54% соответственно.

Уровень антител в среднем составил  $55,8 \pm 20,3$  МЕ/л у детей, получивших сочетанную вакцинацию и  $58,2 \pm 15$  МЕ/л у детей, вакцинированных только Комбиотех. Через месяц после четвертой инъекции показатель сероконверсии вырос до 69% в целом по группе у детей, получавших иммуномодулятор и до 73% — у детей, вакцинированных только Комбиотех.

Среднее значение титра антител было несколько выше в группе детей, получивших законченную сочетанную вакцинацию ( $388,19 \pm 250,21$  МЕ/л), по сравнению с этим показателем у детей, вакцинированных только Комбиотех ( $246,88 \pm 78,78$  МЕ/л), однако статистически значимой достоверности здесь получено не было. Среди серопозитивных лиц в обеих группах преобладали дети с солидными опухолями. Распределение детей в соответствии с диагнозом показало, что через месяц после четвертой инъекции вакцины и иммуномодулятора протективный иммунитет определялся в 89% случаев у лиц с солидными опухолями и в 42% — у детей с гемобластомами. При этом средний уровень антител составил  $640,4 \pm 435,5$  МЕ/л и  $63,9 \pm 37,3$  МЕ/л соответственно (без статистически достоверной разницы).

16 детей с солидными опухолями, находившиеся на полихимиотерапии, были вакцинированы Энджерикс В по схеме 0, 1, 2, 6 месяцев в комбинации с Имунофаном.

Через месяц после третьей инъекции, также как и у детей, вакцинированных только Энджерикс В, про-



**Рисунок 1.** Частота сероконверсий и среднее значение титра антител у детей со ЗО, вакцинированных только Энджерикс В (I) и в сочетании с Имунофаном (II) по схеме 0, 1, 2, 6 мес.

тективный иммунитет сформировался лишь в половине случаев (50%).

Среднее значение титра антител составило  $80,94 \pm 39,17$  МЕ/л, что достоверно не отличалось от данного показателя у детей, вакцинированных только Энджерикс В ( $58,36 \pm 26,28$  МЕ/л).

Через месяц после четвертой инъекции серопротекция составила 42% при показателе 50% у детей, вакцинированных без иммуномодулятора. Однако титр антител у детей, вакцинированных Энджерикс В в сочетании с Имунофаном оказался в 2 раза выше ( $463,50 \pm 273,70$  МЕ/л) по сравнению с этим показателем у детей, вакцинированных без иммуномодулятора ( $239,40 \pm 112,11$  МЕ/л), но без статистически достоверной разницы (рисунок 1).

В настоящее время 49 детей с солидными опухолями получают форсифицированную вакцинацию по схеме 0, 1, 2, 6 месяцев: Энджерикс В + Полиоксидоний (17), Комбиотех + Полиоксидоний (17) и Комбиотех + Гепон (15).

Показатель сероконверсии после трехкратного сочетанного введения вакцины Комбиотех и иммуномодулятора Полиоксидоний составил 69%, Энджерикс В +

**Таблица 1.** Частота сероконверсий и средние значения титра антител через 1 месяц после V3 у детей с солидными опухолями, получивших форсифицированную вакцинацию

Вакцинация	Серопозитивные	Средние значения титра антител абс. цифры (МЕ/л)
Комбиотех (n = 16)	14 (89%)	90,4 ± 22,9
Комбиотех + имунофан (n = 12)	10 (80%)	108,7 ± 47,4
Комбиотех + полиоксидоний (n = 17)	12 (69%)	161,0
Комбиотех + гепон (n = 15)	13 (87%)	181,0
Энджерикс В (n = 14)	5 (50%)	58,36 ± 26,3
Энджерикс В + Полиоксидоний (n = 17)	71%	154
Энджерикс В + Имунофан (n = 16)	6 (50%)	80,94 ± 39,17

+ Полиоксидоний — 71%, а среднее значение титров антител 161 МЕ/л и 154 МЕ/л соответственно.

Трехкратное введение вакцины Комбиотех в сочетании с иммуномодулятором Гепон привело к выработке специфических антител в протективных значениях в 87% случаев, при среднем значении титров антител 181 МЕ/л (таблица 1).

Таким образом, у больных с онкогематологическими заболеваниями при сочетанном введении вакцин против гепатита В (Энджерикс В и Комбиотех) и иммуномодуляторов Имунофан, Полиоксидоний и Гепон в разные части тела получены противоречивые результаты. После введения 3 доз вакцин по схеме 0, 1, 2 месяца в группе детей, получивших сочетанную вакцинацию, происходит некоторое усиление выработки специфических антител, однако в большинстве случаев полученная разница не достоверна. Кроме того, при форсифицированной вакцинации не происходит увеличение показателя сероконверсии. Очевидно, что необходимо продолжить поиск более удачных схем и доз форсифицированной вакцинации, основой которой может быть конъюгация вакцинного антигена с иммуномодулятором. Последнее подтверждается результатом исследования иммуногенности конъюгированной вакцины Гриппол у детей с тяжелой соматической патологией, показавшей статистически достоверное нарастание СГТА во всех группах наблюдения, а также статистически достоверное увеличение доли лиц с защитным титром антител > 40 к двум штаммам вируса гриппа А.

Наличие в вакцине Гриппол высокомолекулярного носителя-иммуностимулятора Полиоксидония, конъюгированного с основными антигенами вируса гриппа, обеспечивает существенное повышение иммуногенности препарата при снижении в 3 раза прививочной дозы антигенов, а также более эффективное формирование иммунологической памяти к антигенам вируса гриппа, стабильность антигенов и полную безопасность при применении [7].

Проведенное нами исследование клинических проявлений реакций и показателей специфического иммунитета на вакцину Гриппол у 40 детей в возрасте 6—11 лет, страдающих хроническими соматическими заболеваниями, показало, что однократная инъекция вакцины приводит к статистически достоверному нарастанию СГТА во всех группах наблюдения, а также статистически достоверному увеличению доли лиц с защитным титром антител > 40 к вирусам гриппа А (H1N1) и А (H3N2) — 67,8 и 91,3% сероконверсий соответственно при полном отсутствии поствакцинальных реакций.

### Заключение

Результаты проведенных исследований показывают, что вакцинация против гепатита В у детей со ЗО безопасна: реакции слабой и средней силы наблюдались лишь в 3,8% случаев.

Введение детям с онкогематологическими заболеваниями вакцин против гепатита В по схеме 0, 1, 2, 6 месяцев на фоне ПХТ приводит к формированию протективного иммунитета в 50—89% случаев. При этом, среднее значение титра антител превышает минимальный протективный уровень в среднем в 20 раз.

Дети со ЗО формируют протективный иммунитет в 89% случаев, тогда как дети с гемобластозами —

лишь в 42% случаев, при этом, между этими группами не отмечается статистически значимых различий в средних уровнях титров антител.

Иммунизация в сочетании с иммуностимулятором Иммуфан характеризуется более высокими, по отношению к таковым у детей, получавших моновакцину, уровнями значений титров антител, превышающими минимальный протективный уровень в 40—60 раз, но при неизменном уровне сероконверсии (42 против 50%).

Сочетанное введение иммуномодулятора Полиоксидония и вакцин против гепатита В по схеме 0, 1, 2 месяца приводит к формированию протективного иммунитета в 69—71% случаев, при введении моновакцины — в 50—89%. При этом средние значения титров антител при сочетанном введении превышают минимальный протективный уровень в 16 раз, а при использовании моновакцины — в 9 раз.

Форсифицированная вакцинация по схеме 0, 1, 2 месяца с иммуномодулятором Гепон приводит к формированию защитных титров антител в 87% случаев, при этом их среднее значение превышает минимальное в 18 раз.

### Литература:

1. Скачкова Л. А. Вакцинопрофилактика гепатита В у детей с тяжелой соматической патологией: Автореф. дис. ... к.м.н. — М., 2000.
2. Hepatitis B vaccination in children with cancer / S. Berberoglu et al. // *Pediatr. Hemat. Oncol. Turcey.* — 1995. — Vol. 12. — № 2. — P. 171—178.

3. Impaired response to hepatitis B Vaccine in children receiving anticancer chemotherapy / Lisa Hovi et al. // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 1995. — Vol. 14. — № 11. — P. 931—935.
4. Efficacy of passive and active immunization against HBV infection in children with neoplastic diseases / O. Pileski et al. // *Pediatr. Pol.* — 1995. — Vol. 70. — № 5. — P. 395—409.
5. Результаты вакцинации против гепатита В пациентов Челябинского областного детского онкогематологического центра / Е. В. Жуковская и др. // *Детск. онкогематол. Вопросы из практики.*: Сб. материалов детских онкогематологических центров России, Казахстана и Белоруссии, организованных при содействии благотворительной организации КЭР — Германии. — Воронеж, 1996.
6. Active immunization of children with leukemias and lymphomas against infection by hepatitis B virus / R. Rokicka-Milewska et al. // *Acta Paediatr. Jpn. Poland.* — 1993. — 35(5): 400—403.
7. Р. В. Петров. Вакцины нового поколения на основе структурного объединения антигенов и синтетических полимерных иммуномодуляторов / Р. В. Петров, Р. М. Хаитов // *Современные проблемы аллергологии, клинической иммунологии и иммунофармакологии.*: Сб. науч. тр. — М., 1998. — С. 1—45.
8. Харьянова М. Е. Факторы, влияющие на напряженность поствакцинального иммунитета против дифтерии у детей / М. Е. Харьянова, Т. П. Маркова // *Аллергия, астма и клиническая иммунология.* — 1999. — № 9. — С. 85—88.
9. Экспериментальное изучение влияния полиоксидония на иммуногенную активность вакцины против гепатита А ГЕП-А-ИН-ВАК при сочетанном их применении / Т. А. Бектимиров и др. // *Аллергия, астма и клиническая иммунология.* — 1999. — № 9. — С. 73—76
10. Фармакологическая иммунореабилитация в системе специфической иммунопрофилактики и вакцинотерапии: современные подходы и перспективы развития / В. В. Лебедев и др. // *Intern. J. Immunorehabilitation.* — 2000. — Vol. 2. — № 1. — P. 48—53.

## ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКИХ ГЕПАТИТОВ В И С У ДЕТЕЙ ВИФЕРОНОМ В КОМБИНАЦИИ С АЛЬГИРЕМОМ (РИМАНТАДИНОМ)

В. Ф. УЧАЙКИН, О. Б. КОВАЛЕВ, Т. В. ЧЕРЕДНИЧЕНКО, Ф. С. ХАРЛАМОВА, О. В. ЗЕЛЕНКОВА, Н. А. ГУСЕВА

КАФЕДРА ДЕТСКИХ ИНФЕКЦИЙ С КУРСОМ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ ФУВ, РГМУ, МОСКВА

Цель работы — оценка эффективности комбинированной терапии у больных ХГВ и ХГС, в том числе с учетом определения чувствительности детей к конкретному препарату в тесте «кожное окно». Виферон совместно с противовирусным препаратом Альгирем получали 25 больных в возрасте 3—15 лет с ХГС (20 детей) и ХГВ (5 детей). Группа контроля (39 больных) подбиралась по случайному (алфавитному) признаку и состояла из 27 больных ХГВ и 12 детей с ХГС. Полную первичную ремиссию при ХГС отмечали в 40% случаев, неполную (биохимическую) — в 30% и отсутствие таковой — у 30% больных. Стабильная ремиссия зарегистрирована у 33% (полная) и 35% (неполная), длительная — у 38 и 24% больных соответственно. У 3 из 5 пролеченных больных ХГВ отмечена первичная полная ремиссия, у одного ребенка — неполная ремиссия и у одного больного — отсутствие ремиссии. В контрольной группе на базисной терапии ни у одного больного не отмечалось полной первичной и стабильной ремиссии за период наблюдения — 12 мес. (неполная биохимическая ремиссия отмечалась только у 5 из 27 детей с ХГВ и у 3 из 12 больных с ХГС). Кроме того, в тесте «кожное окно» выявляли реакцию на стерильные растворы реаферона, рибамидила, римантадина и фосфоглива. Тест кожного окна позволяет оценить чувствительность больного к конкретному препарату *in vivo* до назначения курсовой терапии.

Ключевые слова: хронические гепатиты В и С, дети, противовирусная терапия, римантадин, интерферон-альфа.

Терапия вирусных гепатитов остается наиболее трудной и нерешенной проблемой гепатологии. Многочисленные сообщения о высокой эффективности тех или иных лекарственных средств не находят полного подтверждения в современных исследованиях. По

мнению большинства гепатологов медикаментозная терапия при острых формах вирусных гепатитов вообще не требуется, и лишь в отдельных случаях этиопатогенетически обосновано назначение тех или иных лекарственных средств [1—4].