



УДК: 616.36-002-084:616.15-006-053.2

Опалева Н.В.¹, Полевиченко Е.В.², Асланян К.С.¹, Зотова В.В.³, Ефремова Е.Ф.³,
Орешкина Л.Д.¹, Хаспекян А.Х.¹, Яценко И.В.¹, Васильева Е.В.¹, Гончарова Л.В.¹,
Краснянская Н.В.¹, Голованова Н.А.¹, Мариина Н.В.⁴, Огинская Н.Г.⁴,
Курузян Т.Г.⁴, Еркина Г.В.⁴, Калинина Т.Н.⁴, Шайхутдинова А.М.⁴

АЛГОРИТМ ПРОВЕДЕНИЯ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА В У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ В ДИНАМИКЕ ПРОГРАММНОЙ ТЕРАПИИ

ГУЗ «Областная детская больница»:

¹отделение гематологии, ³иммунологическая лаборатория,

⁴клинико-диагностическая лаборатория,

Россия, 344085, г. Ростов-на-Дону, ул. 334-й Стрелковой дивизии, 14,

E-mail: dogcroat@aaanet.ru; nat-opaleva@yandex.ru; тел. 224-24-86.

²Ростовский государственный медицинский университет, кафедра детских болезней № 1,
Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29, тел. 250-42-06

Цель: создание алгоритма проведения вакцинопрофилактики вирусного гепатита В у детей с острым лимфобластным лейкозом.

Материалы и методы: изучены данные 181 ребенка с острым лимфобластным лейкозом, из которых 99 пациента получили специфическую профилактику вирусного гепатита В вакциной «Энджерикс-В». Дана оценка корреляционных связей между эффективностью проводимой вакцинопрофилактики и степенью лейко/нейтропении пациентов в дни вакцинаций. Проведен анализ уровня инфицированности гепатитом В на этапах вакцинации.

Результаты: предложен алгоритм проведения вакцинопрофилактики вирусного гепатита В у детей с острым лимфобластным лейкозом.

Ключевые слова: дети, острый лимфобластный лейкоз, вирусный гепатит В, специфическая профилактика, эффективность.

Opaleva N.V.¹, Polevichenko E.V.², Aslanyan K.S.¹, Zotova V.V.³, Efremova E.F.³,
Oreshkina L.D.¹, Haspekyan A.H.¹, Yachenko I.V.¹, Vasilieva E.V.¹, Goncharova L.V.¹,
Krasnyanskaya N.V.¹, Golovanova N.A.⁴, Mariina N.V.⁴, Oginskaya N.G.⁴, Kuruzyan T.G.⁴,
Erkina G.V.⁴, Kalinina T.N.⁴, Shaihutdinova A.M.⁴

ALGORITHM OF HEPATITIS B VACCINAL PREVENTION AT CHILDREN WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA IN DYNAMICS OF PROGRAM THERAPY

State Health Care Institution «Regional Children's Hospital»:

¹Haematology Department, ³Immunologic Laboratory, ⁴Clinicodiagnostic Laboratory

14 339 Strelkovoy Divisyi st., Rostov-on-Don, 344085, Russia.

E-mail: dogcroat@aaanet.ru; nat-opaleva@yandex.ru; tel. 224-24-86.

²Rostov State Medical University, Department of Children Diseases № 1
29 Nakhichevansky st., Rostov-on-Don, 344022, Russia.

Purpose: To create the algorithm of hepatitis B vaccinal prevention at children with acute lymphoblastic leukemia.

Materials and Methods: The data of 181 children with acute lymphoblastic leukemia, from which 99 patients received specific hepatitis B prevention with vaccine «Engerix B», have been investigated. The authors have assessed correlations between efficiency of offered vaccinal prevention and leuco/neutropenia degrees at patients in days of vaccinations. The analysis of hepatitis B infect level at stages of vaccination was carried out.

Results: The algorithm of hepatitis B vaccinal prevention at children with acute lymphoblastic leukemia is offered.

Keywords: Children, acute lymphoblastic leukemia, hepatitis B, specific prevention, efficiency.



Введение

Вакцинопрофилактика вирусного гепатита В (ВП ВГВ) является приоритетным методом предотвращения данной инфекции у детей с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ). В настоящее время целый ряд авторов представляет сведения о достаточно высокой эффективности ВП ВГВ у данного контингента детей [1; 2; 3]. Однако, несмотря на многократные упоминания о фоновой миелодепрессии как негативном факторе вакцинопрофилактики, сочетающейся с полихимиотерапией (ПХТ), в доступной нам отечественной и зарубежной литературе мы не обнаружили каких-либо данных о взаимосвязи степени гемодепрессии пациента на этапах вакцинации с результатами ВП ВГВ. Кроме того, не существует единых рекомендаций по проведению контроля за инфицированностью ВГВ пациентов на этапах вакцинации.

Цель настоящего исследования – создание алгоритма проведения ВП ВГВ у ранее не вакцинированных детей с ОЛЛ на фоне программной ПХТ.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 181 ребенок с ОЛЛ в возрасте от 1 до 15 лет. Из исследования исключались пациенты, ранее вакцинированные против ВГВ или имеющие положительные маркеры ВГВ при поступлении в стационар. Основную группу составили 99 детей, получившие профилактические прививки против ВГВ на фоне лечения ОЛЛ, контрольную – 82 ребенка, не получившие их. Все дети получали программную терапию по протоколу ALL-BFM-90m. Основная и контрольная группы были сопоставимы по половому и возрастному составу.

Вакцинация проводилась рекомбинантной дрожжевой вакциной “Энджерикс-В” производства “Smith Line Beecham”, Великобритании, по схеме 0-1-2-6-12 месяцев удвоенными дозами (20 мкг HBsAg детям до 10 лет, 40 мкг HBsAg детям старше 10 лет), начиная с 1-2 дня поступления в стационар. Введения вакцины в сроки 0-1-2-6-12 месяцев обозначались соответственно как вакцинации V1, V2, V3, V4, V5. Необходимо подчеркнуть, что до поступления в гематологический стационар никто из пациентов основной и контрольной групп не получал ВП ВГВ, все дети при поступлении имели отрицательные маркеры ВГВ.

Оценка эффективности ВП ВГВ основывалась на результатах серологического исследования крови на маркеры ВГВ (HBsAg, HBeAg, anti-HBs, anti-HBe, anti-HBcAg IgG, anti-HBcAg IgM) у всех детей и определением показателей anti-HBs у вакцинированных иммуноферментным методом на приборе Elisa-Processor II фирмы “Behring” с тест-системами производства НПО “Вектор-Бест” (Новосибирск). У вакцинированных детей серологическое исследование крови на маркеры ВГВ проводилось при поступлении (до начала ВП и лечения), на 6-м месяце в процессе ВП и лечения и через 15-16 месяцев от момента поступления (т. е. спустя 3-4 месяца после завершения курса ВП ВГВ), у невакцинированных детей – в аналогичные сроки. Показатели anti-HBs определялись у получивших ВП пациентов перед каждой вакцинацией и через 3-4 месяца после завершения всего курса ВП. Определение HBV-DNA методом ПЦР наборами реагентов «Полигеп-В» фирмы «Литех», г. Москва выполнялось при поступлении до начала вакцинации и через 3-4 месяца после ее завершения. Эффективность вакцинации оценива-

лась с помощью двух критериев: 1) конечная иммуногенная эффективность (КИЭ) вакцинации и 2) защитная эффективность (ЗЭ) вакцинации. ИЭ определялась по среднему показателю концентрации anti-HBsAg (в мМЕ/мл) в группе вакцинированных через 3-4 месяца после завершения курса вакцинации. ЗЭ в группе определялась как процент вакцинированных лиц, у которых предотвращено путем вакцинации наличие в крови антигенов вируса гепатита В (HBsAg и/или HBeAg) и оценивалась через 3-4 месяца после полного завершения вакцинации.

Учитывая, что лейко- и нейтропения являются наиболее частыми, длительными и тяжелыми осложнениями программного лечения ОЛЛ у детей [4; 5], нашей целью было выявление возможных различий в характере корреляционных связей между результатами ВП ВГВ и степенью лейко- и нейтропении у пациентов. Для этого из числа вакцинированных детей с ОЛЛ рассмотрена группа детей, получивших полный график вакцинации (n=83). Гемограмма изучалась в дни проведения каждой из пяти вакцинаций.

Рассматривались индивидуальная иммуногенная эффективность (ИИЭ) вакцинации, определяемая по показателю концентрации anti-HBsAg (в мМЕ/мл) у каждого ребенка через 3-4 месяца после завершения вакцинации и индивидуальная защитная эффективность (ИЗЭ), определяемая в аналогичные сроки как факт предотвращения у каждого ребенка инфекции ВГВ. Оценивалась корреляция между ИИЭ вакцинации каждого ребенка и показателями лейкоцитов ($\times 10^9/\text{л}$), гранулоцитов ($\times 10^9/\text{л}$) в дни вакцинаций в подгруппах детей с различными степенями лейкопении и гранулоцитопении (О, I, II, III, IV) согласно критериям NCIC [6]. Оценивалась корреляция между ИЗЭ как фактом предотвращения инфекции ВГВ у каждого ребенка и показателями лейкоцитов ($\times 10^9/\text{л}$), гранулоцитов ($\times 10^9/\text{л}$) в дни вакцинаций в подгруппах детей с различными степенями лейкопении и гранулоцитопении.

Статистическая обработка материалов проводилась на персональном компьютере Intel Pentium III с использованием пакета “Статистика” (Stat Soft Statistika version 6.0, Inc. (2003). Достоверность различий для параметрических признаков оценивалась при помощи t-критерия Стьюдента, для непараметрических признаков – с использованием точного критерия Фишера. Оценка корреляционных связей проводилась методом Спирмена с оценкой коэффициента корреляции r. Оценка достоверности проводилась по уровню $p < 0,05$. Результаты исследований представлены в международной системе единиц СИ.

Результаты

Рассмотрены показатели иммуногенной эффективности вакцинации у детей с ОЛЛ на этапах вакцинации. Первая вакцинация проводилась в период разгара основного заболевания, характеризовавшегося периферическим бластозом, лейкопенией или лейкоцитозом, нейтропенией/агранулоцитозом, относительным или абсолютным лимфоцитозом. Вторая и третья вакцинации проводились на фоне интенсивной полихимиотерапии и, соответственно, на фоне иммуносупрессии и угнетения гемопоэза.

Средние показатели концентрации anti-HBsAg были низкими в эти сроки и составили $11,4 \pm 2,5$ мМЕ/мл после V1, $3,9 \pm 1,2$ мМЕ/мл после V2, $4,5 \pm 1,4$ мМЕ/мл после V3. Вакцинация 4 также проводилась на этапе интенсивной полихимиотерапии, средний показатель концентрации anti-HBsAg после V4 увеличился до $13,3 \pm 2,6$ мМЕ/мл, что



можно объяснить бустерным эффектом вакцинации 4. Самый высокий средний показатель концентрации anti-HBsAg - $35,1 \pm 5,8$ мМЕ/мл отмечается после проведения вакцинации 5, соответствующей этапу поддерживающей терапии. Таким образом, конечная иммуногенная эффективность вакцинации была невысокой и составила $35,1 \pm 5,8$ мМЕ/мл.

Также проведена оценка динамики уровней сероконверсии и серопротекции. При анализе уровня сероконверсии установлено, что после первой вакцинации всего у 99 (51,6%) детей с ОЛЛ определялись антитела к HBsAg. После второй и третьей вакцинаций, проводимых на фоне интенсивной ПХТ, доля детей, имевших anti-HBs, уменьшалась и составила соответственно 32,6% (62 ребенка) и 26,5% (50 детей). После проведения четвертой и пятой вакцинаций доля пациентов с сероконверсией увеличивалась и составила соответственно 47,9% (79 детей) и 60,0% (94 ребенка). При анализе уровня серопротекции было выявлено, что показатели anti-HBs > 10 мМЕ/мл имели после V1 всего 70 (36,5%) детей, после проведения V2 и V3 количество детей с протективным уровнем anti-HBs уменьшалось и составило 47 (24,7%) и 37 (19,6%). После проведения последующих вакцинаций (V4 и V5) количество детей с протективным уровнем anti-HBs увеличивалось и составило 75 человек (45,5%) и 91 (58,0%). Таким образом, динамика средних показателей концентрации anti-HBsAg соответствовала динамике уровней сероконверсии и серопротекции, самые низкие показатели зарегистрированы на этапах V2 и V3.

При оценке ЗЭ вакцинации у детей с ОЛЛ выявлено, что в сроки 15-16 месяцев от момента поступления в стационар и начала лечения (что соответствовало срокам 3-4 месяца после завершения курса вакцинации у вакцинированных детей), серонегативными на HBsAg и/или HBeAg и отрицательными на HBV-DNA методом ПЦР были 61 (73,5%) вакцинированных против ВГВ детей. Серонегативными на HBsAg и/или HBeAg и отрицательными на HBV-DNA методом ПЦР в эти же сроки были 46 (56,1%) детей контрольной группы ($p=0,047$). Таким образом, за-

щитная (профилактическая) эффективность вакцинации была высокой (73,5%).

Необходимо отметить, что полный объем вакцинации (пять введений удвоенной дозы вакцины «Энджерикс-В») был выполнен у 83 детей (83,8%) из 99, начавших вакцинопрофилактику ВГВ. По различным причинам не получили полный объем вакцинации 16 детей (16,2%). Сроки вынужденного прерывания ВП ВГВ и дальнейшего исключения пациентов из активной иммунизации ВГВ были различными. Так после первой вакцинации из числа вакцинированных были исключены 2 ребенка, умерших от осложнений основного заболевания. После V2 один ребенок умер от прогрессирования основного заболевания. Три вакцинации получили 96 детей. После V3 из числа вакцинируемых выбыло наибольшее количество детей – 10. Из них 7 – в связи с летальным исходом от прогрессирования и осложнений основного заболевания. Три ребенка не получили четвертую вакцинацию в связи с выявлением у них HBsAg. Четыре вакцинации получили 86 детей, после чего 3 из них далее не прививались: один ребенок умер от прогрессирования и осложнений основного заболевания. Два ребенка не получили пятую вакцинацию в связи с выявлением у них HBsAg.

Следовательно, у 11 пациентов (11,1%) вакцинация была прервана в связи с летальным исходом основного заболевания, а у 5 пациентов (5,1%) – в связи с выявлением у них ВГВ на фоне его вакцинопрофилактики.

При дальнейшем клинико-лабораторном обследовании этих 5 детей у 3 из них был диагностирован острый вирусный гепатит В с исходом в хронический вирусный гепатит В (ХВГВ), а у 2 – первично-хронический ВГВ, что было обусловлено низкой выработкой anti-HBs у них в концентрации < 10 МЕ/мл. Таким образом, эти дети заболели ВГВ, несмотря на проводимую вакцинацию против ВГВ, на фоне недостаточного иммунного ответа на иммунизацию.

Проведен корреляционный анализ между результатами ВП ВГВ у детей с ОЛЛ, получивших полный график вакцинации ($n=83$) и степенью их гемодепрессии (0, I, II, III, IV степенями лейкопении и гранулоцитопении) согласно критериям NCIC (рис. 1).

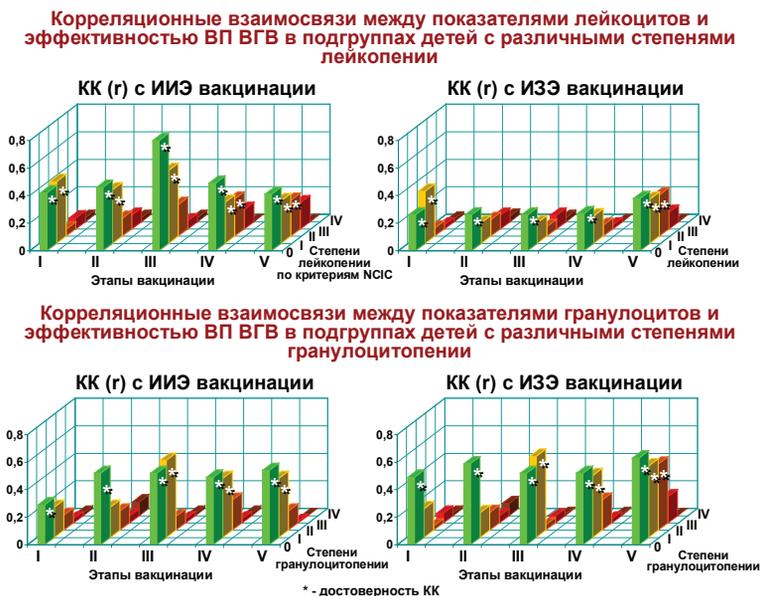


Рисунок 1. Корреляционные взаимосвязи между показателями лейкоцитов и гранулоцитов и эффективностью ВП ВГВ в подгруппах детей с различными степенями лейко- и гранулоцитопении



Как следует из представленных данных, дети с минимальными степенями лейко- и гранулоцитопении (О - на всех этапах вакцинации, I - на их большинстве), имеют более высокие и достоверные коэффициенты корреляции с эффективностью вакцинального процесса, чем дети с более глубокими степенями (III и IV) лейко- и гранулоцитопении. Наряду с этим, от V1 к V5 резко снижается количество больных, вакцинируемых при IV степени гранулоцитопении: 48,2%-26,5%-13,3%-9,6%-0%, а достоверные умеренные корреляции между I степенью гранулоцитопении и эффективностью вакцинации появляются при малом количестве детей с агранулоцитозом, т. е. на этапах V3-V5. Это может свидетельствовать о важной роли отсутствия агранулоцитоза для достижения более высокой эффективности вакцинации.

Выводы

Таким образом, резюмируя представленные данные, можно сделать следующие выводы:

1) Вакцинопрофилактика вирусного гепатита В у ранее не привитых против ВГВ детей с ОГЗ, проводимая по схеме 0-1-2-6-12 месяцев удвоенными дозами с первых дней ПХТ, обладает относительно низкой иммуногенной (уровень серопротекции - 58,0%, среднегеометрические показатели anti-HBs - 35,1 мМЕ/мл), но высокой защит-

ной эффективностью (73,5%), достоверно превышающей процент не инфицированных ВГВ не привитых детей с ОЛЛ (56,1 %).

2) Необходимо проведение серологического и ПЦР контроля ВГВ на этапах вакцинации у детей с ОЛЛ с целью своевременного исключения инфицированных ВГВ, несмотря на проводимую вакцинопрофилактику, детей.

3) Показатели лейкоцитов и гранулоцитов в подгруппах ранее не привитых против ВГВ детей с ОЛЛ вне лейкопении и гранулоцитопении (О степень по шкале NCIS) достоверно, прямо и умеренно коррелируют с конечными ИИЭ и с ИЗЭ вакцинального процесса на всех этапах ВП ВГВ.

На основании полученных результатов разработан алгоритм проведения вакцинопрофилактики ВГВ у ранее не привитых детей с ОЛЛ на фоне программной ПХТ (рис. 2).

Данный алгоритм позволяет оптимизировать результаты вакцинопрофилактики вирусного гепатита В, так как в зависимости от показателей лейкоцитов и гранулоцитов в день вакцинации дает возможность оценить ее последующую защитную эффективность. Помимо этого, алгоритм позволяет своевременно исключить из вакцинального процесса пациентов с острым лимфобластным лейкозом, инфицированных вирусом гепатита В на фоне вакцинопрофилактики ВГВ.

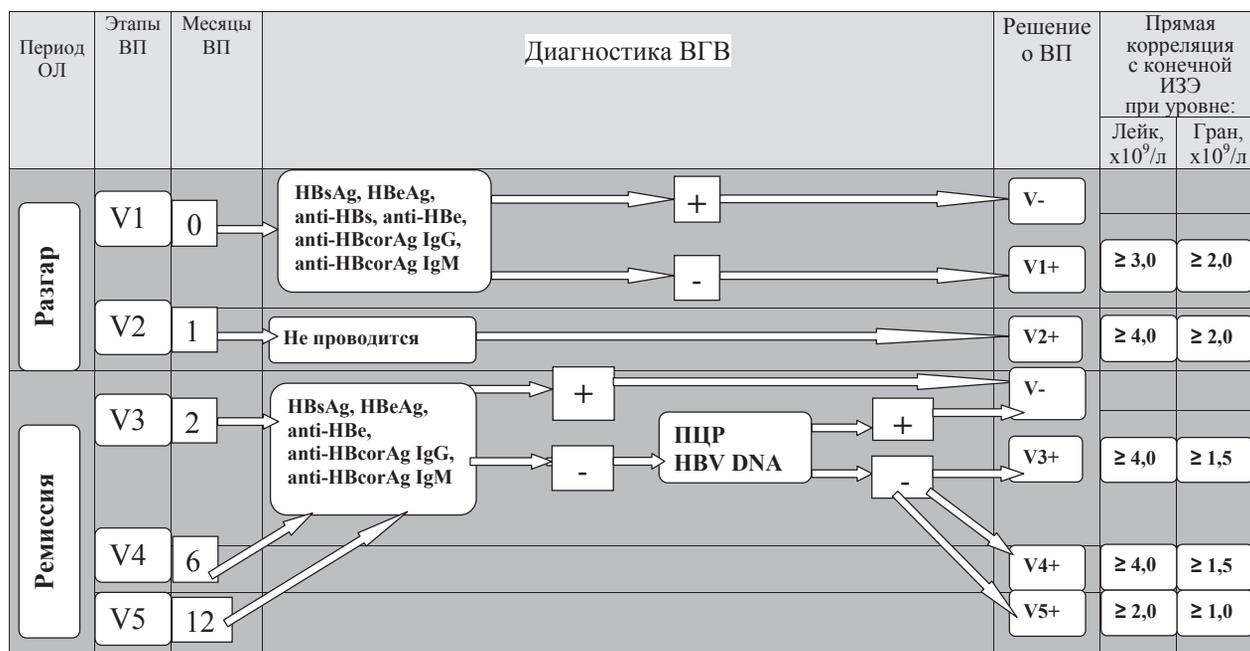


Рисунок 2. Алгоритм проведения вакцинопрофилактики ВГВ у ранее не вакцинированных детей с ОЛЛ на фоне программной ПХТ

Примечание: «+» - положительный результат теста (хотя бы один из указанных маркеров положителен);
 «-» - отрицательный результат теста (все указанные маркеры отрицательные),
 «V-» - вся последующая вакцинопрофилактика отменяется;
 «V_n+» - вакцинация с соответствующим порядковым номером выполняется.



ЛИТЕРАТУРА

1. Качанов Д.Ю., Шаманская Т.В., Абдуллаев Р.Т. и др. Вакцинация детей с онкологическими заболеваниями //Онкогематология. – 2009. - №1. – С. 57-64.
2. Желудкова О.Г., Русанова М.Г., Пастушенко В.В. и др. Специфическая профилактика гепатита В у детей с острым лимфобластным лейкозом //Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2003. – Т. 2, №2. – С. 92 – 95.
3. Предеина Н.С. Иммунопрофилактика гепатита В у детей со злокачественными новообразованиями на фоне полихимиотерапии: автореф. дис. ... канд. мед. наук – М., 2004. – 24 с.
4. Moryl-Bujakowska A., Czogala M., Czogala W., Balwierz W. The assessment of efficacy of hepatitis B prophylaxis in children with acute lymphoblastic leukemia //Przegl Lek. – 2004. – Vol. 61, Suppl. 2.– P. 85 – 88.
5. Сафина А.И., Зарипов М.М., Гайнуллина Э.А. Анализ анамнестических данных и осложнений при проведении программного лечения детей с ОЛЛ по протоколу ВФМ //Гематология и трансфузиология. – 1999. – Т. 44, №6. – С. 31.
6. Иванова Л.Ф., Дмитриева Н.В. Частота инфекционных осложнений у детей с острыми лейкозами на фоне программной терапии //Контроль инфекций, сопроводительная терапия и профилактика у иммунокомпрометированных пациентов: сб. тр. Всерос. науч.-практ. конф. – М., 2005. – С. 40.
7. Переводчикова Н.И. (ред.) Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / Под ред. Переводчиковой. – 2-е изд., доп. – М.: Практ. мед., 2005. – С. 661-693.

ПОСТУПИЛА: 08.10.2010