DOI: 10.22625/2072-6732-2020-12-2-71-78

НЕКОТОРЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗУЧЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ ГЕПАТИТА В

Л.В. Рубис

Петрозаводский государственный университет, Петрозаводск, Россия
Городская поликлиника № 4, Петрозаводск, Россия

Some results of studying the effectiveness of vaccination against hepatitis B

L.V. Rubis
Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russia
City outpatient polyclinic № 4, Petrozavodsk, Russia

Резюме

С увеличением периода времени, прошедшего от начала массовой вакцинации против гепатита В, все большую актуальность приобретает вопрос о продолжительности поствакцинального иммунитета.

Цель: оценка поствакцинального гуморального иммунитета к вирусу гепатита В через 3—9 и 10—17 лет после вакцинации.

Материалы и методы. Изучен уровень антител к HBsAg у 25 детей в возрасте 3—4 лет и 104 подростков 16—17 лет, вакцинированных на первом году жизни, а также 79 взрослых, привитых в разные сроки в течение 17 лет. Вакцинация проводилась по схеме: 0—1—6 месяцев разными рекомбинантными вакцинами. Для исследования использованы тест-системы «ВектоHBsAg-антитела» производства АО «Вектор-Бест».

Результаты. Титр антител ниже 10 МЕ/л имели 49,0±4,9 % подростков и 50,0±8,6 % взрослых, привитых за 10—17 лет, 56,4±8,0 % взрослых, привитых за 3—9 лет, и 60,0±9,8 % детей, привитых за 3—4 года до исследования. Антитела в титрах выше 100 МЕ/л определялись лишь в единичных случаях. Среди обследованных лиц не было зарегистрировано ни одного случая заболевания или носительства вируса гепатита В.

Низкий уровень anti-HBs не был связан ни с конкретными наименованиями вакцин и условиями их хранения, ни с удлинением интервалов между прививками. Установлено некоторое снижение иммунного ответа у лиц старше 40 лет. Выявленная в нашем и ряде других опубликованных исследований значительная доля лиц, не имеющих протективного уровня anti-HBs среди трехкратно вакцинированных, требует дальнейшего изучения. В целом, среди населения республики заболеваемость всеми формами инфекции в последнее десятилетие на фоне массовой вакцинации имела выраженную тенденцию к снижению.

Ключевые слова: *гепатит В, вакцинация, антитела к поверхностному антигену вируса гепатита В, защитный уровень антител.*

Abstract

With the increase in period of time from the beginning of vaccination against hepatitis B the relevance of the question about the duration of post-vaccination immunity increases.

The study has aimed to evaluate post-vaccination humoral immunity to hepatitis b virus 3—9 and 10—17 years after vaccination.

Materials and methods. The level of antibodies to HBsAg was studied in 25 children aged 3—4 years and 104 adolescents aged 16—17 years who were vaccinated in the first year of life, as well as 79 adults who were vaccinated at different times over 17 years. Vaccination was carried out according to the scheme: 0-1-6 months with different recombinant vaccines. The test systems "Vectonvsad-antibodies" produced by JSC "Vector-best" were used for the study.

Results. Antibody titers below 10 IU / l were found in 49,0±4,9 % of adolescents and 50,0±8,6 % of adults vaccinated over 10—17 years, 56,4±8,0 % of adults vaccinated over 3—9 years, and 60,0±9,8 % of children vaccinated over 3—4 years prior to the study. Antibodies in titers above 10 mIU/ml were detected only in isolated cases. No cases of hepatitis b virus infection or transmission were registered among the surveyed individuals.

The low level of anti-HBs was not associated with specific names of vaccines and their storage conditions, with longer intervals between vaccinations. There was a slight decrease in the immune response in people over 40 years of age. The significant proportion of people who do not have a protective level of anti-HBs among those who have been vaccinated three times, identified in our and a number of other published studies, requires further study. In General, among the population of the Republic, the incidence of all forms of infection in the last decade against the background of mass vaccination has had a pronounced downward trend.

Key words: *hepatitis B, vaccination, hepatitis B surface antibody, protective level of antibodies*

Введение

Иммунизация против гепатита В началась в России в 1990-х гг., когда стали прививать людей из групп высокого риска заражения. После введения в 1997 г. плановой вакцинации детей, а в 2007 г. — взрослых вакцинация приобрела массовый характер, что привело к выраженному сни-

жению интенсивности эпидемического процесса. В 2018 г. по сравнению с 1997 г. заболеваемость острым гепатитом В снизилась в стране в 53,8 раза (с 36,6 до 0,7 на 100 тыс.), частота выявления носительство вируса — в 9,1 раза (с 84,4 до 9,3 и на 100 тыс.). Менее значительно снизилась частота регистрации впервые выявленных хронических форм — в 1,8 раза по сравнению с 2000 г. (с 16,0 до 8,8 на 100 тыс.) [1, 2]. Вместе с тем, с каждым годом все актуальнее становится вопрос продолжительности поствакцинального иммунитета.

В настоящее время доказано, что вакцина против гепатита В, содержащая рекомбинантный HBsAg, формирует не только гуморальный, но также Т-клеточный иммунитет, Т- и В- клетки памяти [3, 4]. В ряде исследований показаны длительное сохранение индуцированных вакциной В- и Т-клеток памяти и их стимуляция при введении бустерной дозы антигена даже на фоне низкого уровня или отсутствия антител к HBsAg (anti-HBs) через несколько лет после вакцинации [5—10]. Результаты сероэпидемиологических исследований в разных странах свидетельствуют о высоком уровне защищенности населения, несмотря на снижение показателя гуморального иммунитета по прошествии ряда лет после вакцинации [4, 9]. Из-за сложности определения клеточного компонента иммунного ответа в практической деятельности напряженность поствакцинального иммунитета к гепатиту В оценивают только по уровню антител к HBsAg (anti-HBs) в сыворотке крови. Наличие антител в концентрации 10 МЕ/л и более рассматривается как достоверный серологический маркер долгосрочной защиты от инфекции [9]. Обнаружение антител в более высоких титрах разными исследователями оценивалось поразному. Так, титр 10—99 оценивался как низкий [11] и как средний [12], высокими считали титры 101—500 [13], 101—1000 [11], 500—1000 [14], более 2000 [12].

Цель исследования — оценка поствакцинального гуморального иммунитета к вирусу гепатита В через 3—9 и 10—17 лет после вакцинации. Задачи исследования: проанализировать результаты исследований на наличие anti-HBs у 208 привитых лиц разных возрастных групп и факторы, которые могли оказать на них влияние.

Материалы и методы

В работе проанализированы данные о результатах серологических исследований 25 детей в возрасте 3—4 лет и 104 подростков 16—17 лет, являющихся пациентами Городской поликлиники № 4 г. Петрозаводска (Республика Карелия), а также 79 работников поликлиники, имеющих профессиональный контакт с кровью. Результаты серологических исследований сопоставлены с данными прививочного анамнеза и заболеваемостью гепатитом В.

Вакцинация против гепатита В во всех группах проводилась по схеме: 0—1—6 мес. Дети и подростки были привиты на первом году жизни: за 3—4 и 15—16 лет до исследования. Взрослые в зависимости от сроков, прошедших после третьей дозы прививки, были разделены на 2 группы: 1 группа — лица, привитые за 3—9 лет до исследования (в 2007—2016 гг.) — 39 человек; 2 группа — привитые за 10—17 лет до исследования (в 1999—2006 гг.) — 34 человека. В эти группы не вошли 3 вакцинированных менее чем за 3 года до исследования, и 3 человека, получивших 4 дозу через 7—10 лет после законченного курса вакцинации за 3—8 лет до исследования. Средний возраст взрослых к моменту завершения курса вакцинации — 35,7 лет (от 14 до 57 лет), к моменту обследования — 45,5 лет.

Серологические исследования проводились в 2014—2018 гг. Сыворотки крови детей и подростков исследовались в лаборатории Центра гигиены и эпидемиологии в Республике Карелия, медицинских работников — в клинико-диагностической лаборатории поликлиники иммуноферментным методом с использованием наборов реагентов «ВектоHBsAg-антитела» производства АО «Вектор-Бест» (Россия) и автоматизированных иммуноферментных анализаторов «Униплан» и «Лазурит». Согласно инструкции по применению реагентов, результат является отрицательным, если титр антиHBs не определяется или составляет менее 10 МЕ/л, слабым — при титрах от 10 до 99 МЕ/л и сильным — 100МЕ/л и более. В нашем исследовании титр anti-HBs менее 10 МЕ/л оценивался как низкий, 10—99 МЕ/л — как средний, 100 МЕ/л и выше — как высокий.

Заболеваемость гепатитом В в исследованных группах изучалась на основании сведений, содержащихся в амбулаторных картах (ф. 025/у) и историях развития ребенка (ф. 112/у). Медицинские работники ежегодно проходили обследование на HBsAg. Заболеваемость населения республики оценивалась по официальным статистическим данным Управления Роспотребнадзора по Республике Карелия за 2008—2017 гг. Достоверность различий между полученными показателями оценивалась с использованием t-критерия Стьюдента (P-0,95).

Результаты и обсуждение

При исследовании проб крови 25 детей по прошествии 3 лет после окончания вакцинации у 20 титры антител не определялись или были менее 10 МЕ/л, у 4 составляли 15—20 МЕ/л и лишь у 1 ребенка достигали 100 МЕ/л. Через 6 месяцев те

же пробы от 19 детей, не имевших защитного уровня антител в первом исследовании, были исследованы повторно. Из них у 15 детей титр остался менее 10 МЕ/л, у 4 были выявлены антитела в титре от 28 до 64 МЕ/л, у 1 ребенка — 233 МЕ/л. В целом, 10 детей (40±9,8%) расценены как имеющие защитный титр anti-HBs (табл. 1). Все дети были привиты рекомбинантной вакциной производства ЗАО НПК «Комбиотех». Из 10 детей с защитными титрами антител у 3 период между первой и третьей дозами вакцины составлял 6 месяцев, у 4 — 7—8 месяцев, у 3 — 11—13 месяцев. Из 15 детей с отсутствием защитного титра антител в 2 исследованиях у 4 третья прививка была сделана через 6 месяцев после первой, у 10 — через 7—8 месяцев, у 1 — через 15 месяцев.

Из 104 подростков у 51 (49,0±4,9%) антитела не определялись или были ниже защитного уровня, у 46 (44,2±4,9%) выявлялись в титрах 10—84 МЕ/л, у 7 человек (6,2±2,4%) — 165—400 МЕ/л (см. табл. 1). Для прививок этой группы использовалась рекомбинантная вакцина «Энджерикс В» (производитель ГлаксоСмитКляйн Трейдинг АО, Россия). Длительность курса прививок у подростков с наличием и отсутствием защитного титра антител достоверно не различалась: у 5,7±3,2 и 5,9±3,2% интервал от первой до третьей дозы составил 4,2—5,4 месяца (по 3 человека), у 86,8±4,6% и 84,3±5,1% — 6—8 месяцев, у 5,7±3,2 и 5,9±3,2% — 9—11 месяцев. У 1 подростка с защитным титром интервал оказался 37 месяцев, у 2 с отсутствием защитного титра — 14 и 19 месяцев.

Из 76 обследованных вакцинированных взрослых у 42 (55,3±5,7%) антитела к HBsAg не определялись или определялись в титре ниже защитного, у 18 (23,7±4,9%) определялись в диапазоне 10—99 МЕ/л, у 16 (21,1±4,7%) — 100—400 МЕ/л. Не выявлено достоверных различий (p>0,05) в соотношении лиц с разным уровнем антител среди вакцинированных за 3—9 и 10—17 лет до исследования (см. табл. 1). Частота отсутствия антител в защитном титре в группах составила 56,4±8,0 и 50,0±8,6% соответственно. Средние титры антител выявлены у 28,2±7,3 и 20,6±6,9%, высокие — у 15,4±5,9 и 29,4±7,9%, в более высоких титрах антитела не выявлялись ни у одного обследованного. У 3 вакцинированных менее 3 лет назад и у 1 из 3 ревакцинированных лиц не было защитного титра антител.

Все обследованные взрослые были привиты по схеме или с отступлениями от нее в пределах 1—2 месяцев. Интервал между 1 и 3 дозами у лиц с защитным уровнем антител составил 7,4 месяца, не имеющих защитного титра антител —7,8 месяцев. Выявить вакцину, после применения которой наиболее часто антитела не определялись или имели низкие титры, не удалось. Для прививок взрослых использовались рекомбинантные вакцины 5 разных производителей: чаще всего «Энджерикс В» и «Регервак В» (ЗАО «МТХ», Россия), а также «Шанвак» («Шантха Биотекникс Лтд»; Индия), «Эбер-Биовак НВ» (совместно Республика Куба и Россия «НПО «Вирион»), вакцина производства ЗАО НПК «Комбиотех», Россия). В второй группе с 2012 г. все были иммунизированы вакциной «Регервак В».

Выявлены небольшие возрастные различия результатов в группах вакцинированных лиц с отсутствием или наличием защитных титров anti-HBs. У лиц с титрами антител ниже 10 МЕ/л средний возраст к моменту завершения курса вакцинации составил 38,2 лет, у лиц, имеющих защитный уровень антител, — 32,1 года, к моменту исследования — 47,7 и 44,1 года соответственно. Среди первых доля лиц старше 40 лет оказалась 40,8±7,6%, в том числе старше 50 лет — 23,8±6,7%, среди вторых — 29,4±7,9 и 8,8±0,6%. В целом, уровень серопротекции среди лиц в возрасте до 40 лет к моменту вакцинации составил 48,9±2,3, среди лиц старше 40 лет — 37,0±9,5, в том числе среди лиц старше 50 лет — 23,1±12,2%. Из 7 человек, привитых в течение 4 лет до исследования и не имевших защитного титра антител, 5 были старше 50 лет (табл. 2).

Таблица 1

Показатели постпрививочного иммунитета к гепатиту В у лиц, вакцинированных за 3–17 лет до исследования

Группы обследованных	Срок от последней дозы вакцины (годы)	Обследовано человек	Титр антиHBs					
			Менее 10 МЕ/л		10 до 99 МЕ/л		Выше 100 МЕ/л	
			абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Дети 3—4 года	3—4	25	15	60,0±9,8	8	32,0±9,3	2	8,0±5,4
Подростки	15—16	104	51	49,0±4,9	46	44,2±4,9	7	6,2±2,4
1 группа взрослых	3—9	39	22	56,4±8,0	11	28,2±7,3	6	15,4,±5,9
2 группа взрослых	10—17	34	17	50,0±8,6	7	20,6±6,9	10	29,4±7,9
Итого	3—17	202	105	52,0±3,5	72	35,7±3,3	25	12,4±2,3

Таблица 2

Распределение медицинских работников по возрастным группам к моменту получения ими прививки против гепатита В и результаты их обследования

Возрастная группа	Титр антител менее 10 МЕ/л		Титр антител более10 МЕ/л	
	абс. число	%	абс. число	%
14 – 29 лет	10	23,3	16	44,5
30 – 39 лет	15	34,9	8	22,2
40 – 49 лет	7	16,3	8	22,2
50 – 59 лет	11	25,6	4	11,1
Всего	43	100	36	100

Сопоставление результатов иммунного ответа у подростков и взрослых, привитых за 10 – 17 лет до исследования, показало отсутствие защитных титров антител у половины обследованных в обеих группах: 49,0±4,9% и 50,0±8,6% соответственно. При этом доля лиц с высокими титрами anti-HBs у взрослых, привитых 10 – 17 назад, оказалась достоверно выше, чем у подростков: 29,4±7,9 и 6,2±2,4% ($p<0,05$). Это может объясняться тем, что часть медицинских работников могли ранее перенести инфекцию в скрытой форме. Несмотря на отсутствие HBsAg при скрининговых обследованиях персонала, исключить такую возможность нельзя, так как обследование на другие более чувствительные маркеры гепатита В не проводилось. Так, в одной из публикаций приведены данные о том, что при обследовании медицинских работников клиники у 20% лиц с защитными титрами anti-HBs обнаружены anti-HBc, что расценено как результат перенесения в прошлом гепатита В в бессимптомной форме. При этом частота обнаружения anti-HBc возрастала с увеличением титров anti-HBs [12].

Схожими оказались результаты у детей, обследованных через 3 – 4 года, и взрослых, обследованных через 3 – 9 лет после вакцинации: 60,0±9,8 и 56,4±8,0% не имели защитного уровня anti-HBs, средний уровень выявлен у 32,0±9,3 и 28,2±7,3%, высокий – у 8,0±5,4 и 15,4±5,9% соответственно. Таким образом, доля лиц, имеющих защитный уровень антител, в целом среди привитых за 3 – 9 лет до исследования (42,2±6,1%), оказалась даже несколько ниже, чем среди привитых за 10 – 17 лет (50,7±4,3), хотя эти различия не были достоверными.

Низкий уровень anti-HBs у обследованных не был связан с применением конкретной вакцины: дети были привиты вакциной «Комбиотех», подростки – вакциной «Энджерикс В», взрослые – разными вакцинами, с 2012 г., в основном, вакциной «Регервак». Ряд исследований, проведенных в России и за рубежом, продемонстрировали сопоставимо высокую иммуногенность различных рекомбинантных вакцин с уровнем сероконверсии около 90% [15 – 20]. Однако имеются сообщения и о довольно низком (65 – 67,2%) уровне антител у взрослых через 3 – 6 мес. после вакцинации «Энджерикс В» и «Регевак» [21, 22]. В одном из отечественных исследований установлено различие вакцин «Энджерикс В», «Шанвак», «Эбер-Биовак НВ» и «Регервак В» по показателям специфической активности, определявшимся иммуноферментным методом, что, по-мнению авторов, могло быть связано с различным количественным содержанием HBsAg, особенностями штамма-продуцента, конфигурации молекул, состава готовой лекарственной формы вакцины и т.п. [23].

Низкий уровень anti-HBsAg по прошествии нескольких лет после иммунизации не соответствовал ожиданиям, основанным на изучении литературных источников. По данным зарубежных исследований, протективный титр антител определялся у подростков в 91,4% через 5 лет и в 85,1% через 10 лет, у взрослых в 90% через 4 года, в 82,1% через 5 – 10 лет и в 62,3% через 23 года после вакцинации [4, 7, 8, 24]. В отечественных работах приведены показатели 72,7 – 89,2% через 3 – 5 лет, 70 – 78,5% через 6 – 7 лет, 82,7% через 5 – 10 лет, 65,2% через 8 – 15 лет [12 – 15, 20, 25]. Вместе с тем, в ряде сообщений были представлены результаты исследований, близкие к полученным нами. Антитела на протективном уровне отсутствовали у 41,1% взрослых, привитых за 4 года [26], 47% и 49% взрослых [27, 10], привитых за 5 – 7 лет, у 65,1% детей и 54,9% взрослых, привитых за 8 лет до исследования [28], и у 40% за 10 лет до исследования [30]. В Республике Татарстан при обследовании вакцинированных против гепатита В медицинских работников в 12% случаев антитела отсутствовали, в 47% выявлялись в концентрации ниже защитного уровня [31].

В соответствии с методическими указаниями «Организация и проведение серологического мониторинга состояния коллективного иммунитета к инфекциям, управляемым средствами специфической профилактики (дифтерия, столбняк, корь, коклюш, корь, краснуха, эпидемический паротит,

полиомиелит, гепатит В» (МУ 3.1.2943-11), во всех административных субъектах страны регулярно должны проводиться исследования напряженности иммунитета к гепатиту В в индикаторных возрастных группах детей и взрослых. К сожалению, в доступной литературе не удалось найти материалов, обобщающих результаты таких крупномасштабных исследований, кроме одной работы, в которой приведены данные о поствакцинальном иммунитете 2472 жителей 5 регионов страны [20]. В этом исследовании, показавшем в целом достаточно высокую иммуногенность гепатитных вакцин, установлена гетерогенность иммунного ответа на них. В частности, через 3 – 4 года после иммунизации с использованием вакцины против гепатита В ДНК рекомбинантной производства ФГУП НПО «Микроген», филиала «Вирион» (г. Томск) уровень антител оказался ниже защитного у 33,3% лиц в возрасте 20 – 39 лет и у 56,5% 40 – 59 лет.

Более низкая доля лиц с протективными титрами антител в возрасте старше 40 и особенно 50 лет, по сравнению с лицами молодого возраста, отмечена и другими отечественными [13,15, 22, 32] и зарубежными [9] исследователями. В наших наблюдениях мы также отмечали некоторые возрастные различия в формировании иммунного ответа у взрослых, однако они не были достоверны, возможно, в силу недостаточного числа наблюдений.

Отсутствие достоверных различий уровня серопротекции среди детей, подростков и взрослых, получивших 3 дозы вакцины в течение 6 месяцев или более длительного периода, позволяет предположить, что увеличение интервалов между введением доз вакцины не оказывает существенного влияния на напряженность поствакцинального иммунитета. К такому же заключению пришли и другие авторы, анализировавшие результаты исследований уровня anti-HBsAg у взрослых, привитых по схеме и с ее нарушением [15, 33]. Противоположный вывод сделал автор другого исследования [13], в котором через 3 – 6 лет и через 7 лет после завершения курса иммунизации доля серопозитивных среди детей, подростков и взрослых, привитых по схеме, оказалась выше, чем среди привитых с нарушением схемы, однако различия не были достоверны. Экспертами ВОЗ также не выявлено значимого влияния на напряженность иммунитета к гепатиту В отступлений от схемы прививок, и сделано заключение о том, что прерывание календаря не требует возобновления курса [9].

Введение бустерной дозы гепатитной вакцины, в том числе серонегативным лицам, как правило, ведет к формированию выраженного иммунного ответа, но в отдельных случаях у лиц с определенными факторами риска может не вызывать активизации выработки антител [3, 9]. Поэтому отсутствие антител в защитном титре у 1 из 3 ревакцинированных работников (ревакцинирован в 2013 г.) в нашем наблюдении в общем было объяснимо.

Низкие показатели напряженности поствакцинального иммунитета определили необходимость изучения, не была ли она связана с какими-либо нарушениями условий хранения вакцины. Иммуногенность вакцины, в которой HBsAg адсорбирован на гидроокиси алюминия, может снизиться в случае замораживания, при этом возрастает ее реактогенность. К повышению температуры вакцина менее чувствительна: стабильна в течение месяца при температуре 37°С и в течение недели при 45°С [9]. Инструкции по применению отечественных вакцин допускают возможность хранения до 3 суток при температуре до 30°С. Для иммунизации обследованных нами лиц использовались вакцины разных наименований и серий в разные годы, поступавшие в поликлинику. Вакцины хранились строго в холодильниках, не было зафиксировано случаев их замораживания. За все годы использования не поступало жалоб пациентов, в том числе работников поликлиники, на развитие патологических постпрививочных реакций. Таким образом, низкие уровни антител у привитых не были обусловлены нарушениями условий хранения вакцины.

Высокая частота негативных результатов, полученных в двух лабораториях, а также различие результатов исследований одних и тех же проб в одной лаборатории вызвали вопрос о чувствительности применявшихся тест-систем. Следует отметить, что в отечественных исследованиях, результаты которых были приведены выше, использовались разные тест-системы: Anti-HBs TIA (Hoffman-la Roche Ltd, Швецария [14], ДС-ИФА-АНТИ-HBsAg [15], Monolisa Anti-HBs Plus Assay (BioRad) [22], «Architect» (США) [20] и «ВектоHBsAg-антитела» [13, 21, 25, 28]. Все применявшиеся вакцины содержат детерминанту a: вакцина «Регевак» создана на основе HBsAg с серотипом ayw, вакцина «Комбиотех» – ay или ad (антигенный состав указан в инструкциях по применению), зарубежные вакцины – adw [34]. Отечественные тест-системы содержат рекомбинантный HBsAg серотипов ay и ad [16], то есть должны взаимодействовать с антителами, образовавшимися после прививок всеми вакцинами. Данных об исследовании чувствительности тест-системы «ВектоHBsAg-антитела» в доступной литературе найти не удалось, однако высокие показатели напряженности иммунитета, выявленные другими авторами [13, 21, 25], можно рассматривать как косвенное доказательство ее качества. Тем не менее, представляется целесообразным изучение чувствительности тест-системы и ее со-

хранения на протяжении разрешенного срока использования.

При низких показателях напряженности поствакцинального иммунитета среди обследованных лиц не было выявлено ни одного случая заболевания гепатитом В, среди медицинских работников при ежегодных исследованиях на HBsAg не выявлено ни одного инфицированного. В целом по республике уровень заболеваемости острыми формами инфекции за 10 лет (с 2008 по 2017 г.) снизился с 1,9 до 0,2 на 100 тыс., хроническими формами — с 11,2 до 7,2 на 100 тыс., носительства вируса — с 11,4 до 0,6 на 100 тыс. Среди детей и подростков до 17 лет острые формы и впервые выявленные случаи носительства вируса не регистрировались, хронические формы в единичных случаях выявлялись у непривитых подростков. Основываясь на результатах анализа эпидемиологической ситуации и исследований иммунного ответа на введение бустерных доз гепатитной вакцины эксперты ВОЗ в 2017 г. [9] подтвердили ранее высказываемую позицию о длительном сохранении иммунной памяти у привитых, в том числе серонегативных лиц, и отсутствии необходимости ревакцинации, за исключением иммунокомпрометированных лиц. Вместе с тем, вопрос о длительности сохранения иммунной памяти остается открытым и требует дальнейших долгосрочных исследований.

Заключение

При исследовании 208 проб крови детей, подростков и взрослых через 3—9 и 10—17 лет после вакцинации против гепатита В выявлен низкий уровень anti-HBs во всех возрастных группах независимо от срока, прошедшего после прививки. Не установлено связи результатов исследования с конкретными наименованиями вакцин, с нарушением схемы прививок, температурными условиями хранения вакцин. Установлено некоторое снижение иммунного ответа у лиц старше 40 лет. Низкие показатели иммунологической эффективности вакцинации не соответствовали показателям заболеваемости, характеризующим ее высокую эпидемиологическую эффективность.

Несмотря на ограниченное число наблюдений в нашем исследовании, полученные в нем результаты, а также схожие результаты, опубликованные другими авторами, свидетельствуют о необходимости обобщения и анализа данных ежегодно проводимого серологического мониторинга поствакцинального иммунитета к гепатиту В в разных регионах страны для объективной оценки напряженности поствакцинального гуморального иммунитета.

Литература

1. Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации в 1913—2002 гг. // Сборник статистических и аналитических материалов. — М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2003. — С. 69

2. Инфекционная и паразитарная заболеваемость в Российской Федерации за январь — декабрь 2018 г. Статистические материалы [электронный ресурс]. // http://rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic_detail.php?ID=11277 &sphrase_id=1643918

3. Семененко, Т.А. Иммуннный ответ при вакцинации против гепатита В у лиц с иммунодефицитными состояниями / Т.А. Семененко // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2011. — № 1 (56) — С. 51-58

4. Leuridan, E. Hepatitis B and the Need for a Booster Dose / E. Leuridan, P. Van Damm // Clin. Infect. Dis. —2011. — P. 68-75.

5. Banatvala, J.E. Hepatitis B vaccine — do we need boosters? / J.E.Banatvala, P.Van Damme // J. Viral. Hepat. —2003. —V. 10 (1). —P. 1-6

6. Wang, R.X. Long-term persistence of T cell memory to HBsAg after hepatitis B vaccination / R.X.Wang, G.J.Boland, J.van Hattum, G.C. de Gast // World J. Gastroenterol. —2004. — V.10 (2). — P.260-263

7. Hudu, S.A. Antibody and Immune Memory Persistence Post Infant Hepatitis B Vaccination /S.A. Hudu, Y.A. Malic, M.T.Taib, et al. // Patient Preference and Adherence — 2013. — №7. — P. 981-986

8. Gara, N. Durability of Antibody Response Against Hepatitis B Virus in Healthcare Workers Vaccinated as Adults / N. Gara, A. Abdalla, E. Rivera, et al.// Clin. Infect. Dis. —2015. — Feb 15;60 (4):505-13. DOI: 10.1093/cid/ciu867. Epub 2014 Nov

9. ВОЗ. Вакцины против гепатита В: документ по позиции ВОЗ — июль 2017./ВОЗ // Еженедельный эпидемиологический бюллетень — 2017. — №27 (92). P.369-392 http://www.who.inf/wer

10. Yoshioka, N. Durability of Immunity by Hepatitis B Vaccine in Japanese Health Care Workers Depends on Primary Response Titers and Durations / N.Yoshioka, M. Deguchi, H. Hagiya // PLOS ONE. — Nov.— 2017. — DOI: 10.1371/journal.pone.0187661

11. Медуницын, Н.В. Персональный и коллективный иммунитет при вакцинации / Н.В. Медуницын [и др.] // БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. — 2016. — Т.16, №4. — С. 195—207.

12. Асратян, А.А. Оценка напряженности и длительности поствакцинального иммунитета против гепатита В у медицинского персонала крупной наркологической больницы / А.А. Асратян [и др.]// Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2011. — № 3 (58) — С. 64—69.

13. Шульгина, Н.И. Оценка длительности и напряженности поствакцинального гуморального иммунитета к гепатиту В у лиц декретированных групп / Н.И. Шульгина // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2011. — № 1 (56) — С. 68—73

14. Акимкин, В.Г. Эпидемиологическая и иммунологическая эффективность вакцинации медицинских работников против гепатита В / В.Г. Акимкин, Т.А. Семененко // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2016. — № 3 (94), том 16. — С. 12—16.

15. Калинина, З.П. О поствакцинальном иммунитете против вирусного гепатита В у медицинских работников Санкт-Петербурга / З.П. Калинина, М.Г. Дарьина, К.Н. Мовчан // Инфекция и иммунитет. — 2015. — Т. 5. № 1. — С. 89—92.

16. Шахгильдян, И.В. Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика) / И.В. Шахгильдян, М.И. Михайлов, Г.Г. Онищенко. М.: ГОУВУНМЦ МЗ РФ, 2003. — С. 88—89, 271.

17. Шахгильдян, И.В. Результаты изучения эффективности массовой вакцинопрофилактики гепатита В в отдельных регионах Российской Федерации / И.В. Шахгильдян [и др.] // Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. — 2010. — № 3 (39). — С. 29—30.

18. Фельдблюм, И.В. Вакцинопрофилактика гепатита В в России: опыт использования отечественных медицинских иммунобиологических препаратов / И.В. Фельдблюм // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2012. — № 4 (65). — С.61—67.

19. Снегирева, И.И. Взаимозаменяемость вакцин / И.И. Снегирева [и др.] // Успехи современного естествознания. — 2015. — № 8. — С. 43—47.

20. Шулакова, Н.И. Эпидемиологическая и иммунологическая эффективность массовой вакцинации населения России против гепатита В / Н.И. Шулакова : автореферат докт. дис. мед. наук 14.02.02 — эпидемиология / Н.И. Шулакова. — М., 2017. — 209 с.

21. Ырысова, М.Б. Поствакцинальный скрининг иммунологической эффективности вакцинации против гепатита В групп риска инфицирования (медработники, заключенные) в городе Бишкек / М.Б. Ырысова // Наука и новые технологии. — 2009. — № 7. — С. 41—43.

22. Кожанова, Т.В. Оценка иммунологической эффективности массовой вакцинации против гепатита В / Т.В. Кожанова [и др.] // Медицинская вирусология. — 2014. — Т. 28I (1). — С. 16—25.

23. Коровкин, А.С. Сравнительная характеристика современных иммуноферментных тест-систем для определения специфической активности вакцин против гепатита В : автореферат канд. дис. мед. наук 03.02.02 — вирусология / А.С. Коровкин. — Кольцово, 2011. — http://www.dissercat.com/content/sravnitelnaya-kharakteristika-sovremennykh-immunofermentnykh-test-sistem-dlya-opredeleniya-s#ixzz5e1fbjohz

24. Русанович, А.В. Оценка эффективности специфической иммунопрофилактики вирусного гепатита В среди медработников / А.В. Русанович, М.А. Черновецкий, М.И. Римжа // Мир вирусных гепатитов. — 2004. — № 5. — С. 7.

25. Шилова, И.В. Оценка долгосрочной эффективности иммунизации против гепатита В в рамках Национального календаря прививок / И.В. Шилова, Л.Г. Горячева, С.М. Харит // Детские инфекции. — 2017. — Т. 16, № 4. — С. 49—51.

26. Щукина, И. А. Иммунологическая эффективность вакцинации медицинского персонала и детей закрытого учреждения против гепатита В вакциной «Энджерикс В» / И.А. Щукина [и др.] // Мир вирусных гепатитов. — 2004. — № 5. — С. 11.

27. Киселев, С.В. Особенности формирования поствакцинального иммунитета к вирусному гепатиту «В» у лиц опасных профессий в современных условиях / С.В. Киселев, И.А. Королев // Научно-медицинский вестник центрального Черноземья. — 2017. — № 70. — С. 26—29.

28. Сафьянова, Т.В. Длительность и напряжённость поствакцинального иммунитета против вирусного гепатита В у населения Алтайского края / Т.В. Сафьянова, В.И. Орлов, Н.В. Лукьяненко // Медицинский альманах. — 2010. — № 3 (12). — С. 134—136.

29. Пенкина, Т.В. Широта распространенности маркеров гепатита В среди медицинского персонала многопрофильного стационара и определение 192 напряженности поствакцинального иммунитета / Т.В. Пенкина [и др.] // Мир вирусных гепатитов. — 2006. — № 6. — С. 11—17.

30. Бектимиров, Т.А. Успехи и проблемы вакцинопрофилактики гепатита В в мире / Т.А. Бектимиров // Вакцинация. Новости вакцинопрофилактики. Информ. бюл. — 2001. — № 3 (15). — С. 4—5.

31. Еремеева, Ж.Г. Анализ эффективности специфической профилактики гепатита В в группе риска / Ж.Г. Еремеева [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни — 2019. — № 3. — С. 39—46.

32. Романенко, В.В. Опыт реализации «Школьной программы» вакцинопрофилактики ГВ в Свердловской области / В.В. Романенко [и др.] // Мир вирусных гепатитов. — 2000. — № 2. — С. 9—10.

33. Вакцины и вакцинация: национальное руководство / под ред. В.В. Зверева, Б.Ф. Семенова, Р.М. Хаитова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. — 485 с.

34. Чуланов, В.П. Современный взгляд на проблему выбора вакцины против гепатита В / В.П. Чуланов [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2017. — № 4 (95). — С. 22—27.

References

1. Infectious Morbidity in the Russian Federation, 1913-2002// the Collection of statistical and analytical materials. M. Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare. —M. — 2003. — P. 69

2. Infectious and Parasitic Morbidity in the Russian Federation in January-December 2018. Statistical Materials // http://rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic_detail.php?ID=11277 &sphrase_id=1643918

3. Semenenko, T. A. Immune response during vaccination against hepatitis B in persons with immunodeficiency conditions / T. A. Semenenko / / Epidemiology and vaccination. 2011. — No. 1 (56) — P. 51-58

4. Leuridan, E. Hepatitis B and the Need for a Booster Dose / E. Leuridan, P. Van Damm // Clin. Infect. Dis. —2011. № 53. — P. 68-75.

5. Banatvala, J.E. Hepatitis B vaccine — do we need boosters? / J.E.Banatvala, P.Van Damme // J. Viral. Hepat. —2003. — V. 10 (1). —P. 1-6

6. Wang, R.X. Long-term persistence of T cell memory to HBsAg after hepatitis B vaccination / R.X.Wang, G.J.Boland, J.van Hattum, G.C. de Gast // World J. Gastroenterol. — 2004. — V.10 (2). — P.260-263

7. Hudu, S.A. Antibody and Immune Memory Persistence Post Infant Hepatitis B Vaccination /S.A. Hudu, Y.A. Malic, M.T.Taib, et al. // Patient Preference and Adherence — 2013. — No 7. — P. 981-986

8. Gara, N. Durability of Antibody Response Against Hepatitis B Virus in Healthcare Workers Vaccinated as Adults / N. Gara, A. Abdalla, E. Rivera, et al. // Clin. Infect. Dis. — 2015. — Feb 15;60 (4):505-13. DOI: 10.1093/cid/ciu867. Epub 2014 Nov

9. WHO. Hepatitis b vaccines: who position paper-July 2017./ WHO // weekly epidemiological Bulletin — 2017. — №27 (92). P.369-392. http:// www.who.inf/wer

10. Yoshioka, N. Durability of Immunity by Hepatitis B Vaccine in Japanese Health Care Workers Depends on Primary Response Titers and Durations / N.Yoshioka, M. Deguchi, H. Hagiya // PLOS ONE. — Nov.—2017. —DOI:10.1371/journal.pone.0187661

11. Medunitsyn, N. V. Personal and collective immunity during vaccination /N. V. Medunitsyn, Yu. V. Olefir, V.A. Merkulov, V. P. Bondarev// Biopreparations. Prevention, diagnosis, treatment — 2016. —T.16. — No 4. — P.195-207

12. Asratyan, A. A. Assessment of the intensity and duration of post-vaccination immunity against hepatitis B in medical

personnel of a major drug treatment hospital / A. A. Asratyan, Yu. b. Novikova, T. R. Bakhshinyan, P. N. Dmitriev // Epidemiology and vaccine prevention. — 2011. — No 3 (58) — P. 64-69

13. Shulgina N. I. Assessment of the duration and intensity of post-vaccination humoral immunity to hepatitis B in persons of decreed groups / N. I. Shulgina // Epidemiology and vaccination. — 2011. — No 1 (56) — C. 68-73

14. Akimkin, V. G., Epidemiological and immunological efficiency of vaccination of medical workers against hepatitis B / V. G. Akimkin, T. A. Semenenko // Epidemiology and vaccination. — 2016. — Vol.16. No. 3 (94).— P. 12-16

15. Kalinina, Z. P. On Post-vaccination Immunity Against Hepatitis B Among Health Care Workers of St. Petersburg / Z.P. Kalinina, M. G. Darina, K. N. Movchana // Infection and Iimmunity. — 2015. — Vol.5. No. 1. —P. 89-92.

16. Shakhgildyan, I. V. Parenteral viral hepatitis (epidemiology, diagnosis, prevention) / I. V. Shakhgildyan, M.I. Mikhailov, G. G. Onishchenko // M. — 2003. —P. 88-89, 271

17. Shakhgildyan, I. V. The Results of Studying the Effectiveness of Mass Vaccination Against Hepatitis B In Selected Regions of the Russian Federation / I. V. Shakhgildyan, P. A. Khukhlovich, O. N. Ershova, etc. // Biological Products. Prevention, Diagnosis, Ttreatment. — 2010. — No 3 (39). — P. 29-30

18. Feldblyum, I. V. Vaccinal Prevention of Hepatitis B in Russia: Experience of Use Domestic Medical Immunobiological Preparations / I. V. Feldblyum //Epidemiology and vaccine prophylaxis. — 2012. — No 4 (65). — P. 61-67

19. Snegireva, I. I. The Interchangeability of the Vaccines /I. I. Snegirev, K. E. Zatolokina, M. A. Dharmastala, etc. // Successes of Modern Natural Science. — 2015. — No. 8. — P. 43-47 URL:

20. Shulakova, N. I. Epidemiological and immunological effectiveness of mass vaccination of the Russian population against hepatitis B /N. I. Shulakova // author's abstract dis. — 14.02.02 — Epidemiology. — Moscow. — 2017. — 209 c.

21. Yrysova, M. B. Post-Vaccination Screening of the Immunological Effectiveness of Vaccination Against Hepatitis B the Risk Groups for Iinfection (Health Care Workers, Prisoners) in the City of Bishkek / Yrysova M. B. // Science and New Technologies. — 2009. — No. 7. — P. 41-43

22. Kozhanova, T. V. Evaluation of Immunological Effectiveness of Mass Vaccination Against Hepatitis B / T. V. Kozhanova, V. V. Luchkina, K. K. Kyureghyan, etc. // Medical Virology. — 2014 — vol. 28I (1). — P. 16-25

23. Korovkin A. S. Comparative Characteristic of Modern Immune-enzyme Test-systems for Determination of Specific Activity of Vaccines Against Hepatitis B / A. S. Korovkin // author's abstract dis. — 03.02.02. — Virology. — Koltsovo. — 2011. http://www.dissercat.com/content/sravnitelnaya-kharakteristika-sovremennykh-immunofermentnykh-test-sistem-dlya-opredeleniya-s#ixzz5e1fbjohz

24. Rusanovich, A.V. Evaluation of the effectiveness of specific immunoprophylaxis of viral hepatitis B among medical workers / A.V. Rusanovich, M. A. Chernovetsky, M. I. Rimzha // World of viral hepatitis. — 2004. — No. 5. — P.7.

25. Shilova, I. V. Evaluation of long-term effectiveness of immunization against hepatitis B within the National vaccination calendar / I. V. Shilova, L. G. Goryacheva, S. M. Harit // Children's infections. — 2017. — vol.16. — No. 4. — P. 49-51

26. Shchukina, I. A. Immunological effectiveness of vaccination of medical personnel and children of a closed institution against hepatitis B with the «Engerix B» vaccine / I. A. Shchukina, I. A. Khodyakova, R. I. khitrova, etc. // World of viral hepatitis. — 2004. — No 5. — P. 11.

27. Kiselev, S. V. Features of Formation of Postvaccinal Immunity to Viral Hepatitis "B" in Persons of Dangerous professions in Modern Conditions / S. V. Kiselev, I. A. Korolev // Scientific and Medical Bulletin of the Central Chernozem Region. —2017. — 0 70. — P. 26-29

28. Safyanova, T. V. Duration of Postvaccinal Immunity Against Viral Hepatitis B In the Population of the Altai Territory / T. V. Safyanova, V. I. Orlov, N.V. Lukyanenko // Medical Almanac. — 2010. — No. 3 (12). — P. 134-136

29. Penkina, T. V. the Breadth of the prevalence of hepatitis b markers among the medical staff of a multi-specialty hospital and the determination of the intensity of post-vaccination immunity / T. V. Penkina, T. M. Chupyra, T. Yu. Gurbatova, etc. / / World of viral hepatitis. — 2006. — No. 6. — P. 11—17.

30. Bektimirov, T. A. Successes and Problems of Hepatitis B Vaccination in the World / T. A. Bektimirov// Vaccination. News of Vaccination. —2001.— No.3 (15). — P.4-5

31. Eremeeva, J. G. analysis of the effectiveness of specific prevention of hepatitis In at risk / J. G. Eremeev, V. H. Fazylov, E. R. Manapova, F. M. Yakupova // Epidemiology and infectious diseases — 2019. — No 3. — C.39-46

32. Romanenko V. V., Experience of Implementation of "School Program"of Vaccine Prophylaxis of GV in Sverdlovsk Region / V. V Romanenko., I. O. Kuznetsova, h A. I. Yurovskik, etc. // World of Viral Hepatitis. —2000. — No. 2. — P. 9-10.

33. Vaccines and Vaccination: National Leadership / edited by V. V. Zverev, B. F. Semenov, R. M. Khaitova //M. — GEOTAR-Media. —2011. — 485 p.

34. Chulanov, V. P. Modern View on the Problem of Choosen a vaccines Against Hepatitis B / V. P. Chulanov, T. A. Semenenko. V. I., Karandashov etc. //Epidemiology and Vaccination. — 2017. — No 4 (95). —C. 22-27

Автор:

Рубис Людмила Викторовна — доцент кафедры факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней и эпидемиологии Петрозаводского государственного университета, врач-эпидемиолог Городской поликлиники № 4, к.м.н.; тел.: ±7-921-469-20-78, e-mail: rublusja@mail.ru