

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.И. ПИРОГОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Кочетова Екатерина Олеговна

**ХАРАКТЕРИСТИКА ИММУННОГО ОТВЕТА ЧЕРЕЗ 10 И БОЛЕЕ ЛЕТ
ПОСЛЕ ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ ГЕПАТИТА В**

3.1.21. Педиатрия

3.2.7. Иммунология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:

Доктор медицинских наук,
профессор Шамшева Ольга Васильевна

Доктор медицинских наук,
доцент Полеско Ирина Васильевна

Москва – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	3
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ВИРУСНОМ ГЕПАТИТЕ В У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	11
1.1. Современные эпидемиологические аспекты вирусного гепатита В.....	11
1.2. Специфическая профилактика гепатита В и этапы ее проведения в Российской Федерации.....	25
1.3. Формирование специфического иммунного ответа после законченного курса вакцинации против гепатита В детей и взрослых	30
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	39
2.1 Дизайн.....	39
2.2 Общая характеристика больных.....	42
2.3 Методы обследования.....	49
2.4 Статистическая обработка результатов исследования.....	53
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.....	55
3.1 Исследование показателей специфического иммунитета по HBV-инфекции у детей.....	55
3.2 Исследование показателей специфического иммунитета по HBV-инфекции у студентов-доноров	61
3.3 Исследование показателей специфического иммунитета по HBV-инфекции у серонегативных студентов после однократной бустерной иммунизации рекомбинантной вакциной.....	65
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	68
ВЫВОДЫ.....	78
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	79
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	80
ИСПОЛЬЗОВАННЫЕ СОКРАЩЕНИЯ.....	81
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	82

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Согласно Национальному календарю профилактических прививок (НКПП), с 1997 года в Российской Федерации проводится иммунизация детей на первом году жизни против инфекции вирусного гепатита В (HBV-инфекция) как основная мера профилактики заболевания. Это мероприятие на государственном уровне показало стойкий эпидемиологический, профилактический и социальный эффект на уровне всей популяции в целом.

По данным Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, доля острого вирусного гепатита В (ОГВ) в структуре острых вирусных гепатитов снизилась с 16% в 2012 г. до 13% в 2021 г. Заболеваемость острым гепатитом В за период с 2010 по 2021 г. снизилась в 7,2 раза (с 2,22 до 0,31 на 100 тыс. населения). Среди детей до 17 лет в 2021 г. зарегистрировано 13 случаев ОГВ (0,04 на 100 тыс. населения) (Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году»: Государственный доклад. М.: Федеральная служба в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2021).

Несмотря на принимаемые меры HBV-инфекция до настоящего времени не стала управляемой и представляет серьезную проблему здравоохранения. Продолжает регистрироваться высокий уровень заболеваемости хроническими формами вирусных гепатитов. Хронический гепатит В (ХГВ) может приводить к развитию цирроза печени, гепатоцеллюлярной карциномы, печеночной недостаточности и к летальному исходу (Хронический вирусный гепатит В (ХВГВ) у взрослых. Клинические рекомендации, 2019).

Доля хронического гепатита В снизилась лишь с 38,0% в 1999 г. до 21,36% в 2020 году (Ющук Н.Д., 2019; Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году»: Государственный доклад. М.: Федеральная служба в сфере защиты прав

потребителей и благополучия человека, 2021). Это отражает тот факт, что темпы снижения ХГВ крайне низкие, инцидентность и показатели превалентности стабилизировались, и не имеют тенденции к снижению вследствие трудности элиминации HBV, даже на фоне лечения нуклеозидными ингибиторами.

Кроме того, в связи с проводимой в нашей стране более четверти века обязательной сплошной иммунизации против гепатита В детского и взрослого населения у врачей сформировалось снижение клинической и эпидемиологической настороженности в отношении HBV-инфекции, особенно в первичном звене здравоохранения, что привело к учащению случаев диагностики болезни на поздних стадиях с формированием продвинутых форм фиброза печени.

Снизилась клиничко-эпидемиологическая настороженность в отношении вертикальной HBV трансмиссии у неонатологов и гинекологов женских консультаций; при иммунизации новорожденных практически не используется гепатект/неогепатект; нет наблюдения за детьми, рожденными с риском гемоконтактных инфекций, в том числе HBV-инфекции (Горячева Л.Г., 2021; Ott J., 2012; Li X., 2018; Yuan Q., 2019). Нельзя также недооценивать подростков — студентов медицинских колледжей как группу высокого профессионального риска HBV-инфицирования (Брико Н.И., 2017; Stefanati A., 2019).

Указанные факты показывают, что в современных условиях самым приоритетным направлением становится иммунизация детей с периода новорожденности на протяжении всего периода детства, оценка ее эффективности и на основе этого разработка оптимизации вакцинации против гепатита В у детей, подростков и взрослых.

Степень разработанности темы исследования

Основанием для проведения данного диссертационного исследования послужила неоднозначность результатов исследований в области изучения длительности поствакцинального иммунного ответа на трехкратную вакцинацию

против гепатита В детей на первом году жизни. Так, появление высоких титров анти-НВs после трехкратной вакцинации по стандартной схеме и отсутствие заболеваний у вакцинированных групп свидетельствует о наличии НВsAg-специфической памяти на популяционном уровне, что, по данным ряда зарубежных исследований, не требует введения бустерной дозы (ревакцинации) (Plotkin S., 2011; Ott J.J., 2017; Van Damme P., 2017; Coppeta L., 2019; Zhao Y.L., 2019; Ma J., 2020; Maria G., 2020).

Однако по заключению других исследователей, в т.ч. отечественных, иммунологическая память может обеспечивать защиту организма от ГВ от 10 – 12 до 18 лет (Гражданцева А.А., 2011; Шилова И.В., 2017; Alssamei F.A.A., 2017; Kim Y.J., 2017; Акимкин В.Г., 2021; Kumar D., 2021). Более того, это утверждение относится только к тем вакцинированным, у которых уровень анти-НВs составил более 100 МЕ/л после проведения вакцинации по стандартной схеме (0–1–6 мес.).

Таким образом, несмотря на достигнутые успехи в борьбе с вирусным гепатитом В, остается ряд проблем, требующих своего решения. Именно эти обстоятельства во многом определили цели и задачи данного диссертационного исследования.

Цель исследования

Обосновать необходимость дифференцированного подхода к стратегии ревакцинации против гепатита В детей в возрасте до 18 лет и старше по мониторингу уровня anti-НВs.

Задачи исследования

1. Изучить частоту выявления маркеров HBV-инфицирования (НВsAg, anti-НВcor IgM и anti-НВcor IgG) через 10-17 и 18-22 года после законченного курса иммунизации против гепатита В на первом году жизни по стандартной схеме у лиц, рожденных от HBV-негативных матерей.

2. Определить количественно Ab–HBs IgG во взаимосвязи с маркерами HBV-инфицирования через 10-17 лет 11 мес. после законченного курса вакцинации против гепатита В на первом году жизни и оценить продолжительность эффективности иммунизации в отдаленном периоде.

3. Определить количественно Ab–HBs IgG во взаимосвязи с маркерами HBV-инфицирования через 18-22 года после законченного курса вакцинации против гепатита В на первом году жизни, в том числе у студентов медицинских вузов.

4. Оценить показатели специфического иммунитета после проведения ревакцинации против гепатита В у лиц, имеющих в отдаленном периоде уровень Ab-HBs ниже протективного.

Научная новизна

Через 10-22 года после законченного курса стандартной вакцинации против гепатита В не было выявлено ни одного случая инфицирования HBV, что подтверждает долгосрочную эффективность иммунизации и необходимость продолжать всеобщую вакцинацию против ГВ на первом году жизни.

Впервые показано, что специфические антитела после законченного курса вакцинации против гепатита В на первом году жизни по стандартной схеме, не определялись (<10 МЕ/л) в 36,7% случаев среди детей и подростков в возрасте 10-13 лет 11 мес, в 46,9% случаев - в возрасте 14-17 лет 11 мес, в 43,2% случаев - в возрасте 18-22 лет. При этом доля лиц с низким уровнем антител (10-100 МЕ/л) во всех возрастных группах составила 43,3%, 43,8% и 39,6%, соответственно.

Установленные закономерности обосновывают целесообразность у вакцинированных против гепатита В по стандартной схеме на первом году жизни проводить мониторинг в отдаленном периоде (10 лет и более) для принятия решения о необходимости бустерной иммунизации.

Введение дополнительной дозы иммунизирующего антигена (HBsAg) в виде рекомбинантной вакцины в отдаленном периоде (10 лет и более) у лиц,

вакцинированных против гепатита В по стандартной схеме на первом году жизни, дает эффективный бустерный эффект и не имеет нежелательных явлений.

Теоретическая и практическая значимость исследования

В результате исследования определен уровень анти-HBs через 10 и более лет после законченного курса вакцинации против гепатита В на первом году жизни по стандартной схеме в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок.

Определены группы риска, нуждающиеся в дополнительном введении дозы иммунизирующего антигена в виде рекомбинантной вакцины (ревакцинация) у лиц, вакцинированных против гепатита В на первом году жизни по стандартной схеме.

Выявлен уровень анти-HBs через месяц после ревакцинации у лиц, иммунизированных против гепатита В на первом году жизни.

Полученные результаты имеют существенную практическую значимость, так как обосновывают необходимость введения бустерной дозы рекомбинантной вакцины через 10 и более лет лицам, вакцинированным против гепатита В на первом году жизни по стандартной схеме, без предварительного исследования исходных титров специфических антител.

Методология и методы исследования

Проспективное исследование проводилось на базе отделения микрохирургии глаза Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Морозовская детская городская клиническая больница» Департамента здравоохранения Москвы, на базе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Центр крови имени О.К. Гаврилова» Департамента здравоохранения города Москвы, на базе центра вакцинопрофилактики «ДИАВАКС».

В исследовании приняли участие 201 человек, из них 62 ребенка (в возрасте 10-17 лет 11 мес.) и 139 студентов – доноров (в возрасте 18-22 лет). Применялись клинические, лабораторные и статистические методы исследований. Полученные данные систематизированы, изложены в главах собственных исследований. Сформулированы выводы, практические рекомендации и перспективы дальнейшей разработки темы.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Отсутствие маркеров HBV-инфекции (HBsAg и anti-HBcor) через 10-22 года после законченного курса вакцинации против гепатита В по стандартной схеме в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок на первом году жизни позволяет признать ее долгосрочную эффективность при наличии парентеральных вмешательств, не зависимо от их объема, частоты и характера.

2. После вакцинации против гепатита В на первом году жизни по стандартной схеме в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок специфические защитные антитела (Ab-HBs IgG) не выявляются (<10 МЕ/л) у лиц в возрасте 10-13 лет в 36,7%, у лиц 14-17 лет - в 46,9% и у лиц в возрасте 18-22 лет – в 43,2% случаев. Низкие титры специфических антител (10-100 МЕ/л) в указанных возрастных группах определяются в 43,3%, 43,8% и 39,6% случаев, соответственно. Установленные закономерности обосновывают целесообразность проведения бустерной иммунизации (ревакцинации) против гепатита В минимум через 10 лет после законченного курса вакцинации.

3. Введение в отдаленном периоде (18 лет и более) дополнительной дозы иммунизирующего антигена в виде рекомбинантной вакцины (ревакцинация) у лиц, вакцинированных против гепатита В на первом году жизни по стандартной схеме в соответствии с НКПП, приводит к выработке протективного уровня специфических антител в 95% случаев и не имеет нежелательных явлений.

Степень достоверности результатов и апробация результатов исследования

Достоверность результатов проведенного исследования подтверждается достаточным количеством детей, включенных в исследование, использованием актуальных методик исследования и современных методов статистической обработки. Полученные выводы соответствуют задачам исследования, их обоснованность подтверждается успешным применением на практике.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на XIX Конгрессе детских инфекционистов России с международным участием на конкурсе молодых ученых «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики» (Москва, 2020г.), XX Юбилейном Конгрессе детских инфекционистов России с международным участием «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики» (Москва, 2021г.).

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты проведенных исследований внедрены в лечебную работу соматических отделений ГБУЗ «Морозовская ДГКБ» ДЗМ, ГБУЗ «Центр крови имени О.К. Гаврилова» ДЗМ, центра вакцинопрофилактики «ДИАВАКС». Материалы работы внедрены в учебный процесс на кафедре инфекционных болезней у детей педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Минздрава России при подготовке студентов 5, 6 курсов, клинических ординаторов, врачей-педиатров, врачей-инфекционистов.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспортам научных специальностей: 3.1.21. Педиатрия, а именно п.1, 2, 8 паспорта научной

специальности; 3.2.7. Иммунология, а именно п.1, 2, ,6 9 паспорта научной специальности.

Личный вклад автора в разработку темы

Участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации, осуществлялось на всех этапах работы и включало: сбор, систематизацию и анализ полученного материала, непосредственное проведение большинства диагностических и клинических исследований, обработку данных с использованием статистических программ.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 3 печатные работы в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 98 страницах печатного текста, состоит из введения, обзора литературы, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов практических рекомендаций, списка условных сокращений и списка литературы.

Список литературы включает 143 источника, в том числе 77 отечественных и 66 зарубежных авторов. Работа содержит 17 таблиц и 17 рисунков.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ВИРУСНОМ ГЕПАТИТЕ В У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ

1.1 Эпидемиологические аспекты вирусного гепатита В

Глобальной стратегией по вирусным гепатитам В (ВГ), определенной ВОЗ в 2016 г., является цель - ликвидировать ВГ как угрозу для здоровья населения к 2030 году. Для достижения этой цели необходимо осуществить следующие задачи: снижение заболеваемости на 90%, снижение показателей смертности от ВГ на 65%, проведение программы «микроэлиминации», т.е. ликвидации инфекции в отдельных популяционных группах, одна из таких целевых групп – дети. Однако проблема ГВ по-прежнему актуальна и ВГ ежегодно на протяжении десятилетий уносят жизни 1,5 млн человек и являются одной из основных причин смертности в мире. За время пандемии COVID-19 вирусными гепатитами заболело более 400 миллионов человек, более 5,7 миллионов погибли. Из этого числа примерно 47% случаев смерти вызвано вирусом гепатита В, 48% – вирусом гепатита С, а остальные – вирусами гепатита А и гепатита Е.

РФ добилась значимых успехов в реализации глобальной цели, определенной ВОЗ: с 1997 года вакцинация против вирусного гепатита В (ВГВ) включена в Национальный календарь профилактических прививок (НКПП), отдельные регионы ввели обязательную вакцинацию против вирусного гепатита А (ВГА), повсеместно проводится вакцинация по эпидемическим показаниям, вакцинация групп риска; внедрены стратегии профилактики перинатальной передачи вирусного гепатита В (ВГВ) от матери ребёнку; зарегистрированы новые препараты прямого противовирусного действия для лечения ВГВ и ВГС у детей, разработаны программы региональных льгот, сделавшие применение этих дорогостоящих препаратов доступным [14].

На Рисунках 1 и 2 представлены данные Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

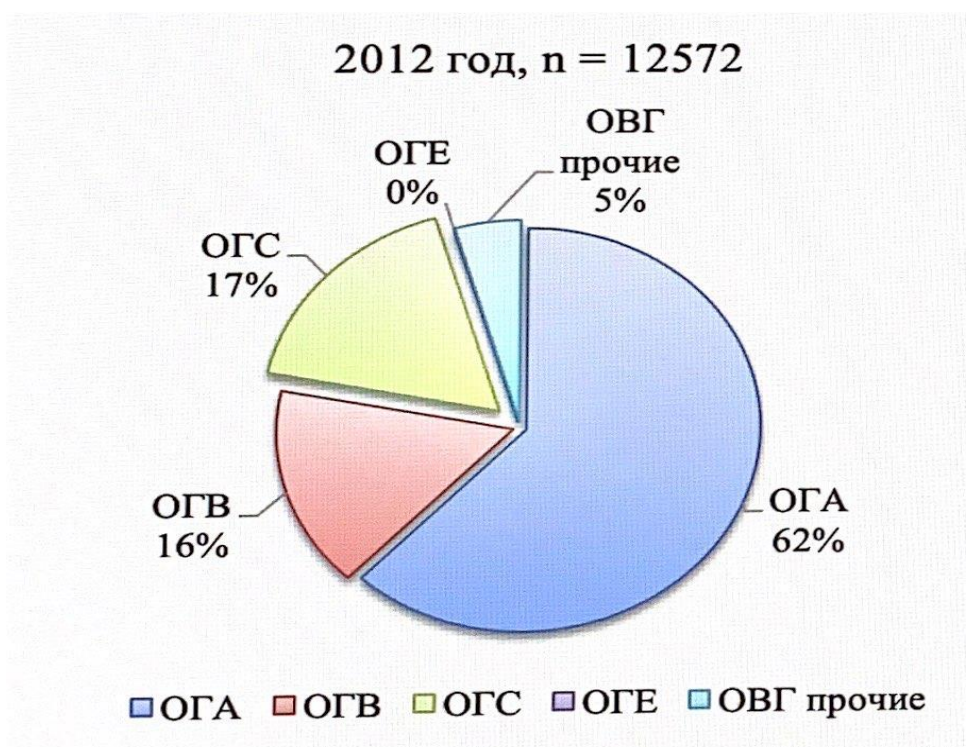


Рисунок 1 – Этиологическая структура острых вирусных гепатитов (n=12572) в Российской Федерации в 2012 г., %

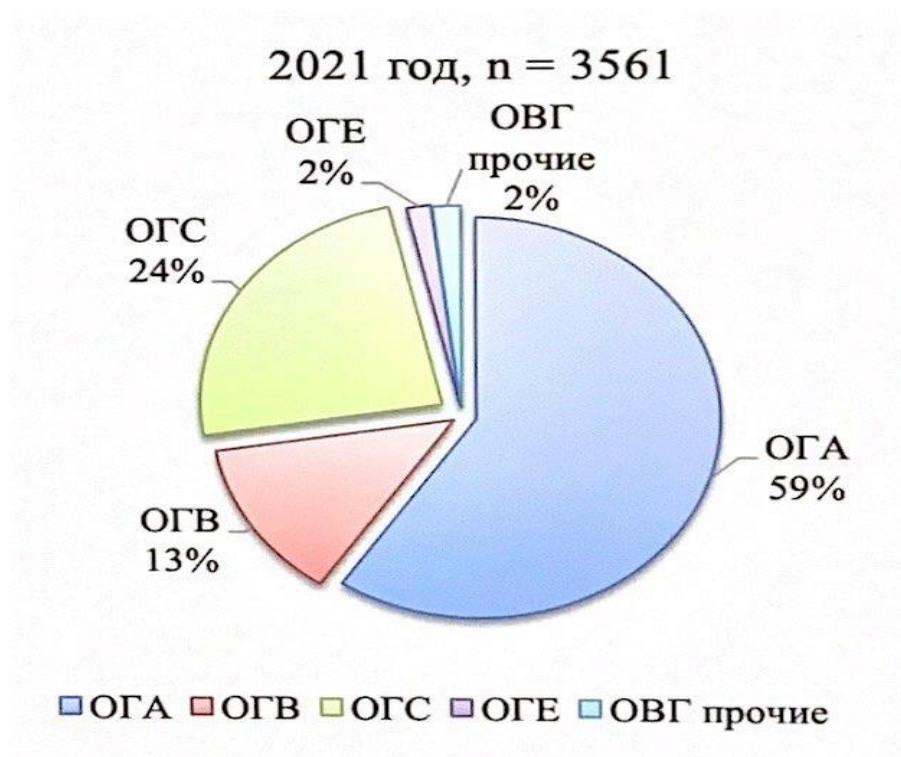


Рисунок 2 – Этиологическая структура острых вирусных гепатитов в Российской Федерации в 2021 г., %

Заболеваемость острым гепатитом А (ОГА) составила 1,58 на 100 тыс. нас. в 2022г., доля ОГВ снизилась с 16% в 2012г. до 13% в 2021г., доля ОГС повысилась с 17% в 2012 до 24% в 2021г. [14].

За последнее десятилетие отмечается снижение заболеваемости ВГВ в результате плановой иммунизации против данной инфекции: заболеваемость острым гепатитом В за период с 2010 по 2022 г. снизилась в 7,65 раз (с 2,22 до 0,29 на 100 тыс. населения). Среди детей до 17 лет в 2022 г. зарегистрировано 16 случаев ОГВ (0,05 на 100 тыс. населения). В отношении хронических форм ВГВ с 2010 года также наблюдается тенденция к снижению, хотя темпы снижения значительно более ровные, по сравнению с показателями, характерными для острых форм ВГВ. Так, в 2020 году интенсивный показатель заболеваемости составил 4,34 на 100 тыс. населения, что в целом в 2,5 раза меньше, чем в 2015 году – 10,8 на 100 тыс. населения. Показатели заболеваемости в некоторых регионах составляют около 1% от общей численности популяции данного региона, а наиболее высокие показатели заболеваемости отмечаются в возрастной группе 39-40 лет [14, 54].

В Российской Федерации в настоящее время заболеваемость ОГВ имеет тенденцию к снижению благодаря широкому комплексу профилактических и противоэпидемических мероприятий. Значительное число лиц, инфицированных вирусом гепатита В, становятся хроническими носителями этого вируса и представляют эпидемиологическую опасность для окружающих лиц. Заболеваемость ХГВ остается актуальной проблемой здравоохранения в России. ХГВ является причиной смертности от печеночной недостаточности, цирроза печени, гепатоцеллюлярной карциномы [66]. Несмотря на высокие показатели заболеваемости ХГВ за период с 1998 по 2022 г. зарегистрировано его медленное снижение. Это свидетельствует о существовании постоянного резервуара инфекции. На рисунках 3,4 представлена заболеваемость острыми и хроническими формами заболевания гепатита В в разные периоды.

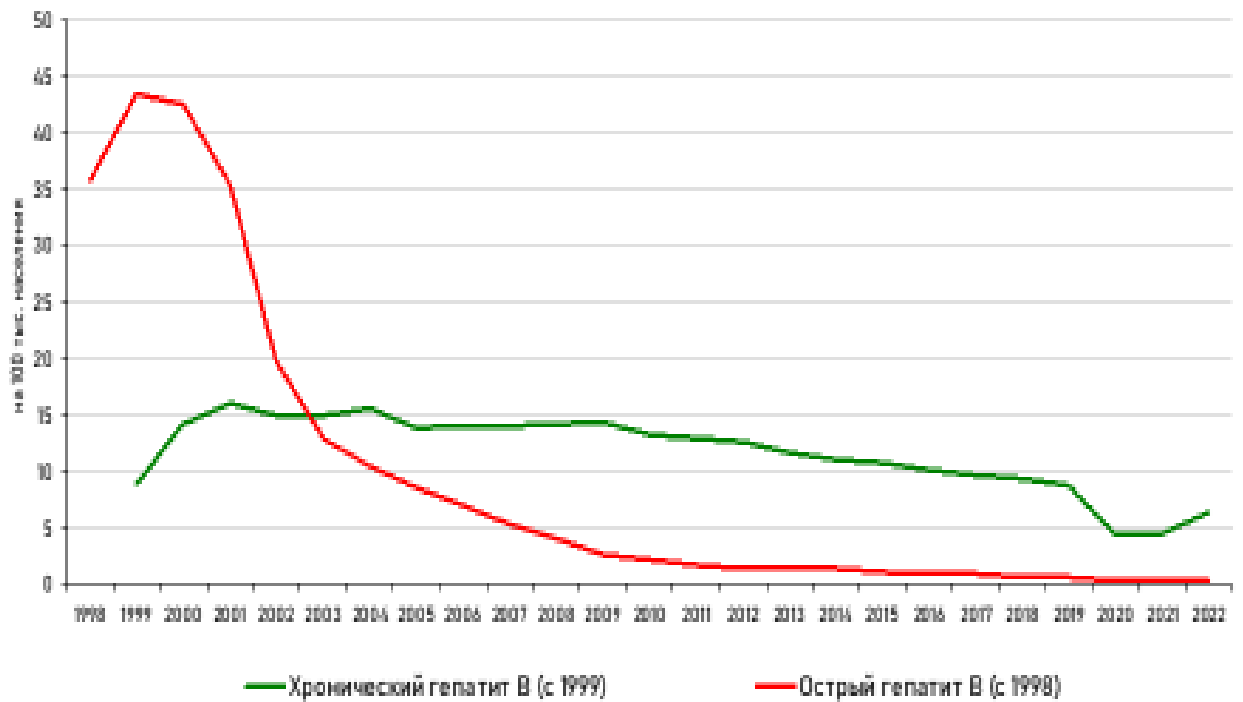


Рисунок 3 – Заболеваемость гепатитом В в Российской Федерации (1998-2022 гг.)

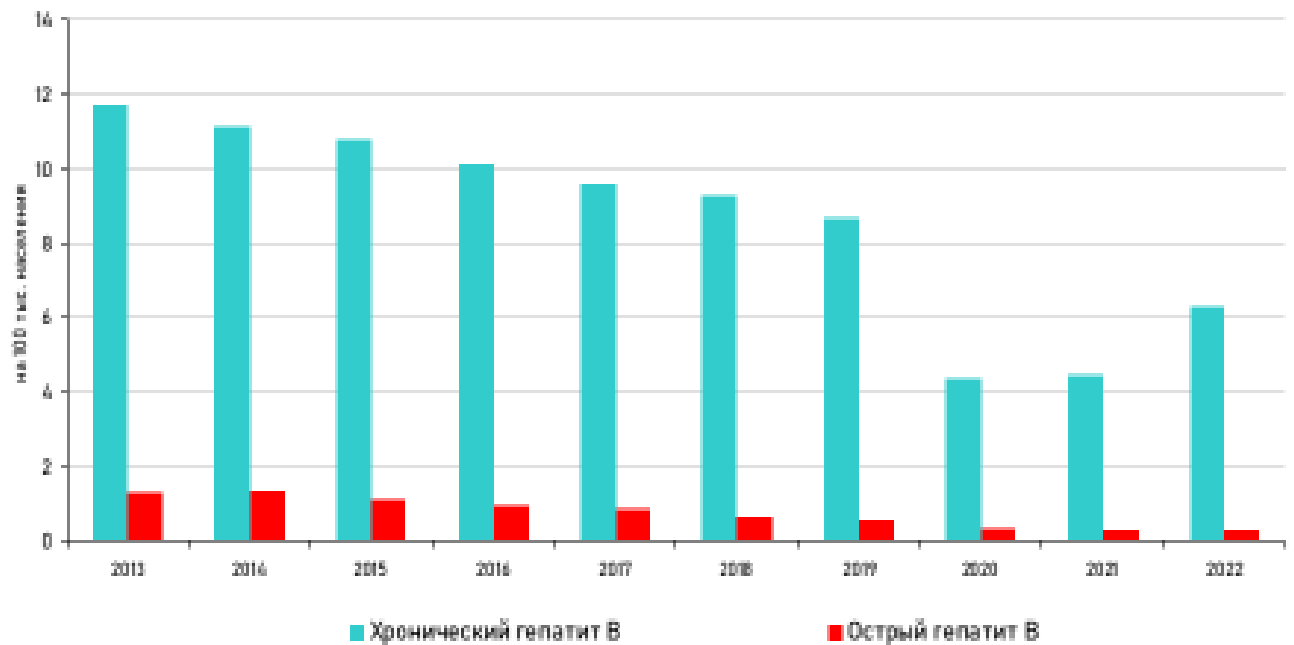


Рисунок 4 – Заболеваемость гепатитом В в Российской Федерации (2013-2022 гг.)

Во время пандемии 2021-2022 гг. отмечалась тенденция к росту

заболеваемости хроническими формами ВГВ, показатель заболеваемости составил 4,45 и 6,33 на 100 тыс. населения соответственно. Заболеваемость острыми и хроническими формами ВГВ также повысилась у детей до 14 лет (Рисунок 5).

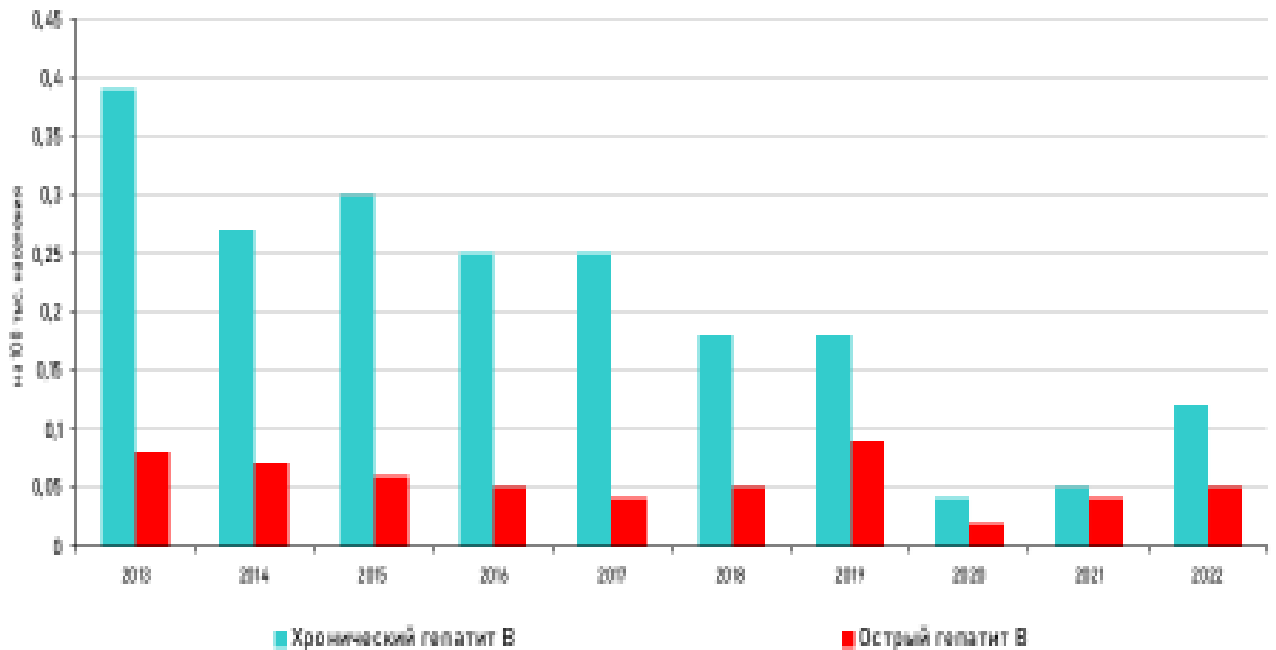


Рисунок 5 – Заболеваемость гепатитом В у детей до 14 лет в Российской Федерации (1996-2022 гг.)

Заболеваемость ОГВ составила 11 и 14 случаев соответственно (0,04 и 0,05 на 100 тыс. соответственно), ХГВ – 14 и 32 случая (0,05 и 0,12 на 100 тыс.) соответственно. Массовая вакцинация против гепатита В, достигнутая в последние два десятилетия, является большим успехом общественного здравоохранения и способствовала уменьшению распространенности гепатита В среди детей. Однако перобладает заболеваемость гепатитом В среди лиц взрослого населения. Динамика уровней заболеваемости гепатитом В во многом связана с изменением структуры передачи вируса ГВ [14].

В возрастной структуре общей заболеваемости ОГВ + ХГВ преобладают взрослые, по сравнению с детьми до 17 лет включительно (Рисунок 6).

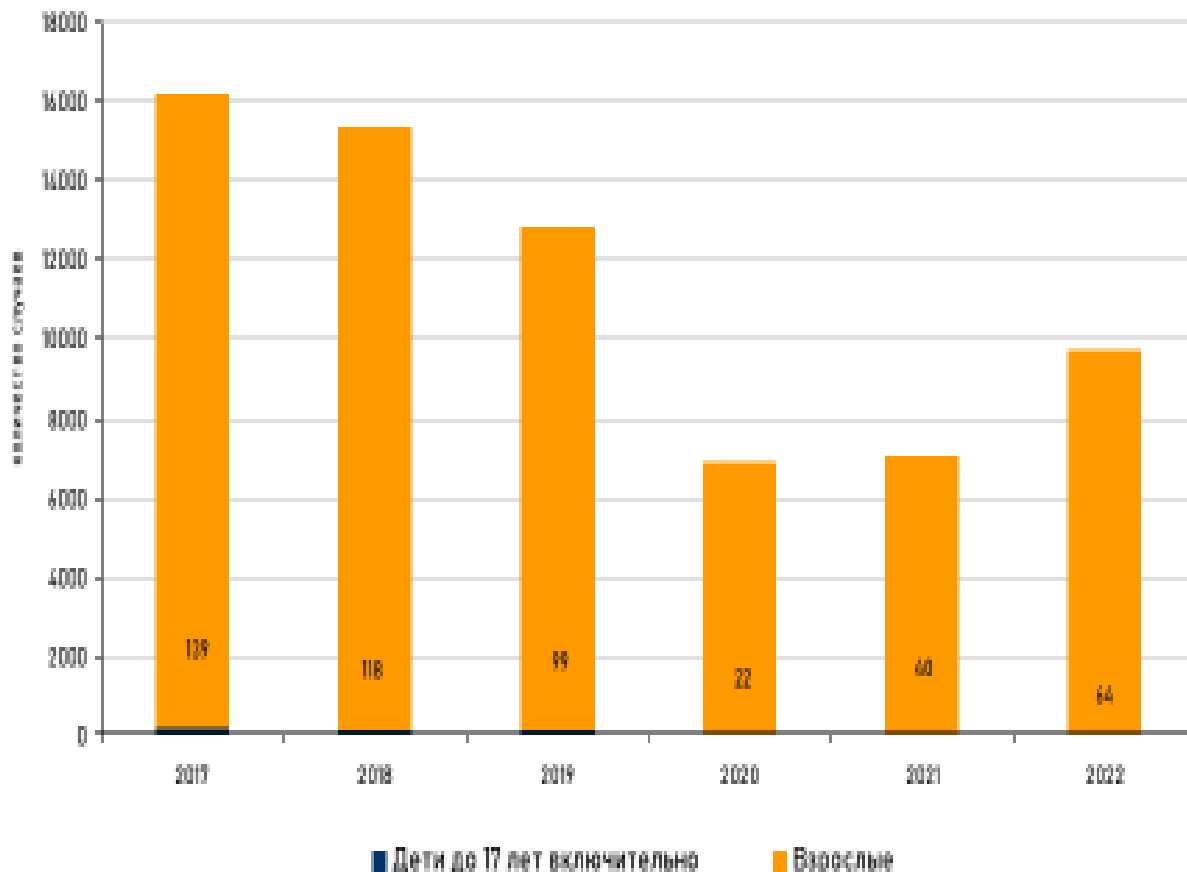
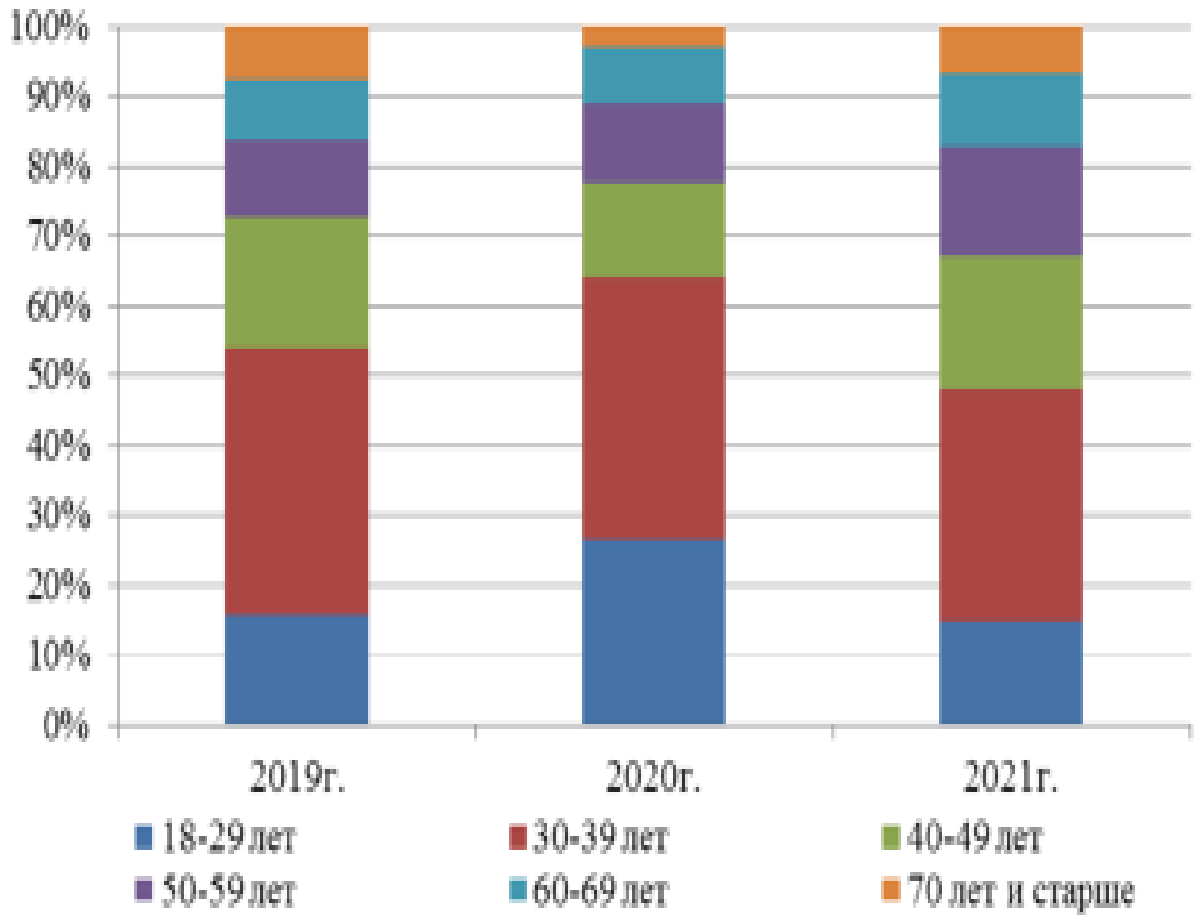


Рисунок 6 – Возрастная структура заболеваемости гепатитом В в Российской Федерации ОГВ и ХГБ (2017-2022 гг.)

Увеличение охвата вакцинацией детей на первом году жизни, позволило снизить заболеваемость гепатитом В. Благодаря применению вакцин у новорожденных в первые 24 часа с момента рождения, обеспечивается эффективность вакцинации.

В Москве по данным Роспотребнадзора в возрастной структуре заболеваемости ОГВ в 2021 году взрослые составили 98,2% от общего числа заболевших острым гепатитом В (Рисунок 7).



В 2021 году взрослые составили 98,2% от общего числа заболевших острым гепатитом В

Рисунок 7 – Возрастная структура заболеваемости острым гепатитом В в Москве среди взрослых.

Обращает на себя внимание, что в эпидемический процесс вовлекается молодое трудоспособное население. Среди заболевших гепатитом В преобладают лица в возрасте 18-39 лет (Рисунок 7). Это обусловлено тем, что в структуре путей инфицирования преобладает путь передачи инфекции при внутривенном введении наркотических средств и передача вируса половым путем. Также, среди заболевших преобладают лица, подвергаемые медицинским парентеральным манипуляциям и гемотрансфузиям. Следует отметить, что медицинские работники в связи со своей профессиональной деятельностью входят в группу риска [14].

Необходимо отметить, что по сравнению со средним по России показателем

заболеваемости ОГВ на 100 тыс., в Москве этот показатель выше: 0,79 и 0,29 соответственно (Рисунок 8).

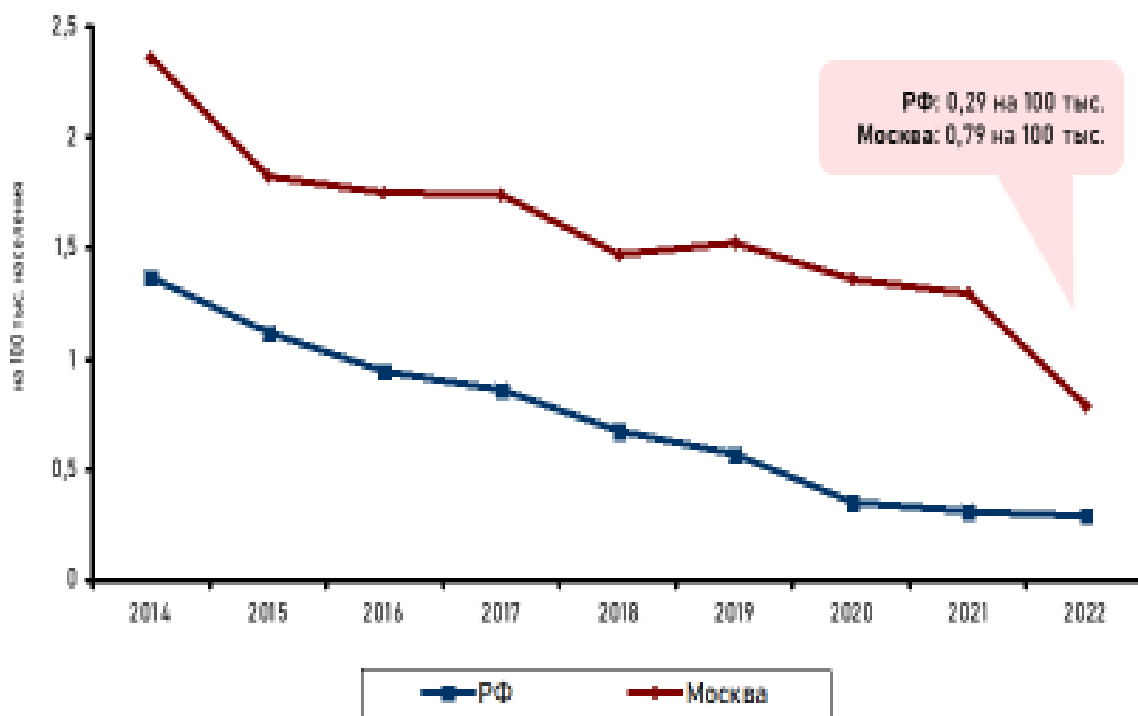


Рисунок 8 – Заболеваемость острым гепатитом В в РФ и в городе Москве (2014-2022 гг.)

Вирусный гепатит В представляет собой инфекционное заболевание, эпидемиологическую основу которого составляет гемоконтактный путь передачи вируса с различными биологическими жидкостями (кровью, слюной, спермой и т.д.), при обязательном повреждении эпителиального барьера кожи или слизистых оболочек. Различают естественный (перинатальный или вертикальный, половой, контактно-бытовой) и искусственный (медицинские и немедицинские манипуляции, в т.ч. гемотрансфузии, парентеральное введение психотропных препаратов, пирсинг и др.) пути передачи [2, 12, 28, 64].

В странах ЕС среди основных путей передачи ХГВ является передача от матери ребенку, ОГВ – гетеросексуальные контакты (Рисунок 9).



Рисунок 9 – Основные пути передачи гепатита В с странах ЕС (2021 г.)

По данным Всемирной организации здравоохранения 296 миллионов человек имеют хронический вирусный гепатит В. В Европейском союзе эпидемиология вирусного гепатита В различается в разных странах. Распространенность среди населения в целом, как правило, ниже в Западной и Северной Европе и выше в Южной и Восточной Европе [90]. Распространенность и заболеваемость вирусным гепатитом В во всем Европейском союзе выше у лиц, имеющих гетеросексуальный контакт, употребляющих инъекционные наркотики, передача вируса гепатита В от матери ребенку (Рисунок 9). Миграция населения из стран с высокой распространенностью вирусным гепатитом В за пределами и внутри Европы означает, что распространенность среди мигрантов некоторых стран Северной Европы выше, чем среди коренного населения [90].

В России в настоящее время источник путей заражения ОГВ не установлен в 48,4% (Рисунок 10).



Рисунок 10 – Структура путей заражения вирусным гепатитом В в 2020 г., %

Наибольшую долю среди установленных причин заражения вирусным гепатитом В составляет передача вируса половым путем – 33,5%. В 2,24 раза сократилась доля заражений при инъекционном введении психотропных препаратов – 5,7%. Увеличилась в 4 раза доля заражений при стоматологической помощи – 4,3%. Количество заражений при оказании косметологических процедур увеличилось в 1,6 раза и составило 4,1%. Доля других путей передачи в быту составила 2,1%. Вертикальная передача вируса, гемотрансфузии и трансплантации имеют наименьшее значение в структуре путей инфицирования ОГВ и составляют 0,1% и 0,2% соответственно [14].

Общее снижение заболеваемости различными формами ВГВ во всем мире связано с проводимыми противоэпидемическими и профилактическими мероприятиями государственного масштаба, в первую очередь – с активной иммунизацией населения. В профилактическом комплексе особое место занимают

мероприятия, направленные на предупреждение заражения ВГВ при применении лечебно-диагностических манипуляций и при переливаниях крови. Вирус гепатита В чрезвычайно устойчив во внешней среде. Основным патогенным фактором передачи вируса гепатита В является кровь. В цельной крови и ее компонентах ВГВ сохраняется годами. Гемоконтактный механизм заражения может осуществляться различными путями. Перспективным направлением является введение аутогемотрансфузий. Введение молекулярных методов диагностики в практику трансфузионных центров повышает вирусную безопасность в отношении передачи вирусных гепатитов.

С ростом охвата вакцинацией против гепатита В наблюдается снижение заболеваемости ОГВ и частоты хронических случаев. К 2021 году в Российской Федерации привито против гепатита В по нарастающей 109,7 млн человек, в том числе 1,43 млн детей (Рисунок 11).

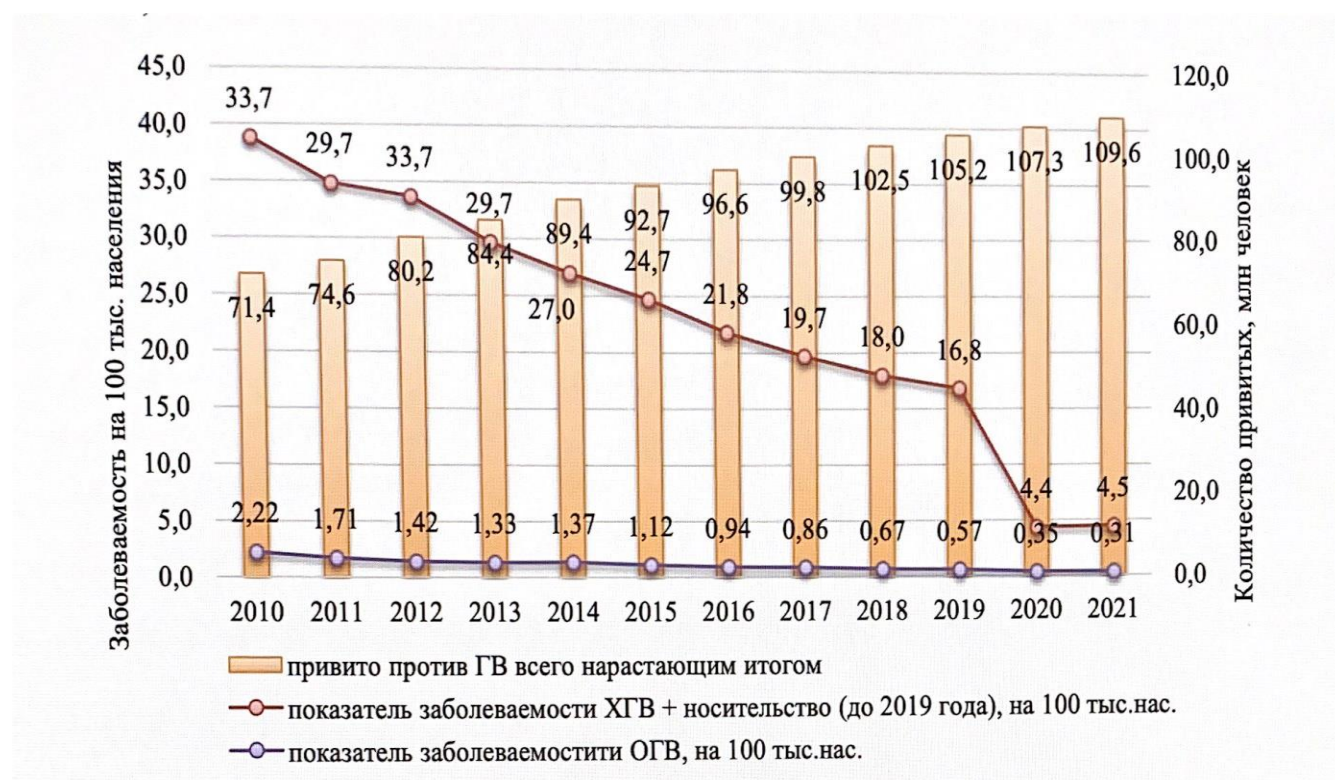


Рисунок 11 – Динамика заболеваемости ОГВ и частота регистрации хронической инфекции, вызванной вирусом гепатита В вируса гепатита В, на 100 тыс. населения, и число привитых против гепатита В, 2010-2021 гг. абс.

Охват своевременной вакцинацией против гепатита В детей возрасте 12 мес. в 2021 году составил 96,89 % (в 2020 г. — 96,72 %) [14].

Однако снижение заболеваемости острым ВГВ обусловлено и другими факторами, а не только всеобщей иммунизацией населения. К таким факторам можно отнести обязательный вирусологический и иммунохимический контроль всей донорской крови, улучшение противоэпидемических и дезинфекционных мероприятий в лечебно-профилактических учреждениях, пропаганду защищенного секса, снижения доли инъекционных наркотических препаратов в общей структуре распространения наркотических средств при замене их синтетическими таблетированными формами.

В стране полностью нивелированы злокачественные формы ОГВ с субмассивным и массивным некрозом печени, практически не регистрируется вертикальная трансмиссия HBV-инфекции. Тотальному снижению показателей инцидентности острого гепатита В во всех регионах России также способствовали противоэпидемические мероприятия, направленные против гемоконтактных инфекций, проводимые в течение многих лет:

- стратегия дискриминации медицинского инструментария многоразового пользования;
- строгий инфекционный контроль службы крови и трансплантологии с использованием детекции инфекционных маркеров ультрачувствительными серологическими и молекулярно-генетическими методами;
- инфекционный контроль в медицинских организациях за инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи; изменение стратегии инвазивных медицинских вмешательств и др. [38, 46, 63, 129].

Вместе с тем HBV-инфекция до настоящего времени не стала управляемой и представляет серьезную проблему здравоохранения. Так, продолжает регистрироваться высокий уровень заболеваемости хроническими формами вирусных гепатитов, при этом доля хронического гепатита В снизилась лишь с 38,0% в 1999 г. до 21,36% в 2020 году. В 2021 г. зарегистрировано 6 552 случая ХГВ, что составило 4,47 случая на 100 тыс. населения (2020 г. — 4,36 случая на

100 тыс.), из них у детей до 17 лет — 17 случаев (0,25 % от числа всех ХГВ) [1, 10, 22, 25, 38, 40, 42, 68, 87, 98].

Таким образом, темпы снижения заболеваемости ХГВ в настоящее время крайне низкие, инцидентность и показатели превалентности стабилизировались и не имеют тенденции к снижению вследствие трудности элиминации HBV, даже на фоне лечения нуклеозидными ингибиторами (ламивудин, энтекавир, эмтрицитабин, тенофовир, вемлиди, булевиртид и др.). Отсутствие тенденции к снижению заболеваемости ХГВ обусловлено тем, что при хронических и персистирующих формах инфекции по типу «носительства HBsAg» в ядре и протоплазме инфицированных гепатоцитов формируется ковалентно-замкнутая кольцевидная (ККЗ) ДНК [126].

Особую тревогу вызывает тот факт, что на фоне проводимой в нашей стране более четверти века обязательной сплошной иммунизации против гепатита В согласно НКПП, у врачей снизилась настороженность в отношении HBV-инфекции, что привело к учащению случаев диагностики болезни на поздних стадиях. В настоящее время неонатологами и гинекологами в женских консультациях не собирается эпидемиологический анамнез в отношении HBV-инфекции, включая не парентеральный анамнез, но и сексуальную трансмиссию; практически не используется гепатект/неогепатект; нет наблюдения за детьми, рожденными с риском гемоконтактных инфекций, в том числе HBV-инфекции [11,13, 43, 55, 56, 66, 131, 139].

Особенно пораженными в настоящее время остаются маргинальные группы подросткового населения — потребители психоактивных веществ и, прежде всего, потребители инъекционных наркотиков. Особую значимость HBV-инфекция имеет на фоне сохранения и тренда роста глобальной пандемии ВИЧ-инфекции с вовлечением возрастных групп подросткового периода с ростом числа случаев микст-форм (ВИЧ + ХГВ; ВИЧ + ХГС + ХГВ). HBV-инфицированию так же способствует отмечающийся рост в генеративной популяции населения лиц с инфекциями, передающихся половым путем. Следует особо подчеркнуть, что маргинальные группы являются подростками и лицами

репродуктивного возраста, что имеет первостепенное значение для вертикальной трансмиссии HBV-инфекции [56,79,100,133].

Тревожной тенденцией является нарастание доли лиц молодого возраста, особенно подростков, потребляющих психоактивные вещества (ПАВ) — особенно наркотические средства, а также вейпы, снюсы и др.; выполняющих татуировки и пирсинг, а также лиц, пребывающих в пенитенциарной системе в связи с отмечающимся ростом подростковой преступности. Рост инвазивных вмешательств среди населения (косметические, стоматологические и др.) также актуализирует проблему HBV-инфекции. Особенно тревожным является тренд роста HBsAg-позитивных лиц среди подростков и в группах репродуктивного возраста, а самым значимым — вертикальная HBV-трансмиссия [83, 97, 108, 109].

Кроме того, все большую значимость стали приобретать ранние сексуальные отношения среди подростков, ЛГБТ- ориентация, чему способствует агрессивная секс-пропаганда и пропаганда боди-арт (пирсинг, художественный татуаж) в интернете, ориентированные на эти возрастные контингенты. Именно подростки являются группой высокого социального риска по HBV-инфекции. Среди этого контингента высок удельный вес и отмечается прогрессирующий рост HBV-ассоциированных, а в ряде случаев HBV-индикаторных инфекций — папилломовирусной инфекции, инфекции Эпштейна-Барр, герпетической инфекции с эрозивными процессами и др. В современных условиях большое значение с нарастающими трендами имеет импортируемая HBV-инфекция среди мигрантов и их детей [4, 84, 134, 138].

Вместе с тем, нельзя недооценивать подростков — студентов медицинских колледжей как группу высокого профессионального риска HBV-инфицирования в условиях снижения клинической и эпидемиологической настороженности в отношении HBV-инфекции [26, 43, 80, 91, 110, 123].

Растет число детей и подростков с молекулярно-таргетной терапией моноклональными антителами (лимфопролиферативные, аутоиммунные болезни и др.), приводящей к реактивации перинатальной HBV- инфекции [92].

Некоторое значение в сохранении HBV- инфекции среди детей и

подростков имеет сохраняющееся антипрививочное лобби и распространяемые мифы с акцентом на ассоциацию иммунизации против гепатита В и физиологической, особенно пролонгированного типа, желтухи новорожденных.

Указанные факты показывают, что в современных условиях самым приоритетным направлением становится иммунизация детей с периода новорожденности на протяжении всего периода детства, оценка ее эффективности и на основе этого разработка оптимизации вакцинации против гепатита В у детей, подростков и взрослых. Именно «Оптимизация национального календаря прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям на основе данных доказательной медицины» является первостепенным и ведущим трендом в основных направлениях «Стратегии развития иммунопрофилактики инфекционных болезней на период до 2035 года» [48].

1.2 Специфическая профилактика гепатита В и этапы ее проведения в Российской Федерации

По данным Роспотребнадзора в 2021 году в Российской Федерации было привито против ГВ 2,29 млн человек, в том числе 1,43 млн детей. Таким образом охват своевременной вакцинацией детей составил 96,89%, а взрослого населения в возрасте 18–35 лет - 97,24%, 36–59 лет – 90,23%, старше 60 лет – 35,16% [14]. Несмотря на значимость и простоту организации мониторинга «документированной привитости», ее ценность весьма условна, поскольку не отражает главного результата: фактической защищенности различных возрастных и социальных групп от той или иной инфекции. В связи с этим, особую значимость в условиях гетерогенности прививаемого населения приобретает слежение за состоянием популяционного и индивидуального специфического иммунитета с помощью серологического мониторинга, являющегося компонентом подсистемы информационного обеспечения системы эпидемиологического надзора за вакцинопрофилактикой [54]. Кроме того, сероэпидемиологические исследования, основанные на сборе сывороток крови и

оценке распространенности антител в популяции, являются мощным инструментом для прогнозирования и контроля эффективности программ специфической профилактики [86].

Несмотря на более, чем 30-летний опыт специфической профилактики ГВ, не существует единого мнения о длительности протективного поствакцинального иммунитета. Определение причин отсутствия или выработки анти-НВs на низком уровне у лиц, прошедших полный курс вакцинации, остается актуальной проблемой и в настоящее время, поскольку факторы, влияющие на формирование клеточного и гуморального звеньев иммунитета, являются частью сложного многоступенчатого процесса [52, 60].

Вакцинопрофилактика гепатита В в России внедрялась поэтапно. Несмотря на высокий уровень заболеваемости в 90 гг. прошлого века (1993 г. - 22,4; 1994 г. - 26,8; 1995 г. - 35,4; 1996 г. - 40,0), вакцинация проводилась лишь лицам из группы высокого риска – медицинским работникам, пациентам отделений гемодиализа, детям, родившимся от матерей с +НВsAg. Охват населения профилактической иммунизацией был низким и не сказался на улучшении эпидситуации [96].

Пересмотр стратегии иммунизации в РФ произошел в 1997 году, когда вакцинация новорожденных была включена в Национальный календарь профилактических прививок. Далее в 2001 в Национальную программу иммунизации включили вакцинацию подростков в возрастной группе от 13 лет. В эти годы были провакцинированы 96,5% детей и от 10% до 40% взрослых. Массовая вакцинация населения России началась в 2006 г. в рамках Национального проекта в сфере здравоохранения «Здоровье», когда были провакцинированы 45 млн человек в возрасте от 18 до 55 лет, что составило 54% от численности данной популяционной группы.

Эпидемиологическими исследованиями установлено, что в период с 2000 г. по 2006 г. заболеваемость детей острыми формами ВГВ снизилась в 15,3 раза, уровень носительства НВsAg уменьшился в 8 раз, заболеваемость хроническими ВГВ снизилась в 2,7 раза. Заболеваемость во взрослой популяции острым ВГВ снизилась в 7 раз, при этом заболеваемость хроническим ВГВ оставалась на

прежнем уровне [5, 45, 65, 71]. Через 10 лет после начала масштабной вакцинации против гепатита В, в 2008 году показатель заболеваемости острым ВГВ составлял 4,0 на 100 тыс. населения, но к 2014 г. он снизился до 1,3 на 100 тыс. населения. Заболеваемость хроническим ВГВ оставалась еще на достаточно высоком уровне, в 2008 и 2014 гг. интенсивный показатель заболеваемости составлял 14,2 и 11,3 соответственно (на 100 тыс. населения) [35]. За период с 2013 по 2017 гг. охват профилактическими прививками детей в возрасте до 1 года составил 97%. Охват лиц в возрасте от 18 до 55 лет за этот период увеличился с 90,2% до 95,3%, а в возрастной группе 36–59 лет - с 65,8% до 83,56% [36, 73].

Показателем специфического иммунитета у привитых против гепатита В лиц являются анти-HBs (антитела), которые выявляются в плазме крови больных от 3-4 недель до 1 года. Определение Анти-HBs подтверждает перенесенную инфекцию или наличие поствакцинального приобретенного иммунитета.

Основными серологическими маркерами ВГВ являются:

HBsAg (антиген) – обнаруживается в плазме крови на 3-5 неделе от начала инфицирования, при хронической инфекции персистирует более полугода, антитела к HBsAg и его элиминация из сыворотки крови считается показателем выздоровления пациента.

HBeAg (антиген)– характеризует высокую степень репликации вируса гепатита В, у 85–95% больных появляется примерно через неделю, иногда одновременно с появлением HBsAg. О переходе процесса в хроническую фазу свидетельствует факт детекции этого антигена через 2 месяца после начала инфицирования.

Анти-HBcore IgM (антитела)- определяются в конце инкубационного периода, время циркуляции в остром периоде – от 6 до 8 месяцев, в низких концентрациях встречаются у 50% больных хроническим ВГВ. Примерно у 4–20% больных анти-HBcore IgM может являться единственным маркером заболевания гепатитом В.

Анти-HBcore IgG (антитела) - появляются одновременно с анти-HBcore IgM и у лиц, переболевших ВГВ остаются в течение всей жизни. Также у 95%

вирусоносителей остаются у всех лиц, переболевших ГВ, пожизненно. У 95% вирусоносителей анти-HBcore IgG циркулируют вместе с HBsAg.

Анти-HBe (антитела) определяются в плазме крови после элиминации HBeAg и являются свидетельством окончания процесса репликации вируса. К концу 9-й недели от начала острого периода инфекции данные антитела имеют более 90% больных, но в процессе реконвалесценции они могут исчезать, равно как и у лиц, при заражении мутантным штаммом вирусного гепатита В, эти антитела также могут отсутствовать.

Следует отметить, что, если человек заражается мутантным штаммом ВГВ, при сохранении синтеза основного HBsAg, у данного пациента можно выявить следующие маркеры репликации: HBeAg и ДНК вируса. Отмечается параллельная циркуляция анти-HBcore и HBsAg. При хронических формах ВГВ синтез HBeAg прекращается и регистрируются антитела анти-HBe. Синтез HBsAg осуществляется в цитоплазме пораженных вирусом гепатоцитов, меньшая часть белка используется для сборки новых вирусных частиц, а большая часть из межклеточного пространства поступает в плазму крови [43].

В настоящее время в стране зарегистрировано большое число вакцинных препаратов зарубежного и отечественного производства. На рынке имеются моновакцины только против гепатита В или же антигепатитные вакцины выпускаются в комбинации с другими вакцинными препаратами, такими как вакцина против гепатита А, инактивированная полиомиелитная вакцина, вакцина АКДС и др. [21, 22, 24, 26, 51, 73, 143].

На сегодняшний день разработано 7 рекомбинантных вакцин II поколения, не содержащих в своем составе доменов pre-S1 и pre-S2, существенно влияющих на иммуногенность и протективные свойства. При этом, каскад иммунологических реакций, при котором запускается синтез специфических антител к pre-S1 и pre-S2 антигенам – не запускается. Домены pre-S1 и pre-S2 содержат антигенные детерминанты, специфичные к Т-лимфоцитам, поэтому помимо гуморального В-клеточного иммунного ответа, при применении данных вакцин формируется и Т-клеточный иммунитет со стороны цитотоксических Т-

лимфоцитов, антиген-презентирующих клеток, клеток памяти T_{mem} . [73].

В настоящее время разработаны и испытаны рекомбинантные ДНК вакцины III поколения на основе культур клеток млекопитающих. К таким вакцинам относятся pre-S2/S-вакцина (Франция) и pre-S1/pre-S2/S вакцина (Израиль, Германия). Исследованиями доказано, что вакцина Sci-B-Vac, имеющая большую иммуногенность, активно применяется для пациентов с иммуносупрессией, страдающих почечной недостаточностью, а также для лиц, которые не отвечают иммунным ответом на вакцины II поколения. Вакцины III поколения, содержащие белки поверхностного типа pre-S1/pre-S2/S, используются для пациентов с ослабленной иммунной функцией и с хронической патологией и не отвечающих должным образом на вакцинные препараты предыдущего поколения [128].

В соответствии с Национальным календарем профилактических прививок и Календарем профилактических прививок по эпидемическим показаниям классическая вакцинация против ВГВ проводится по схеме 0 - 1 - 6 месяцев. По схеме 0 -1 -2 -12 месяцев проводится вакцинация у детей, относящихся к группам риска: дети, родившиеся от HBsAg-положительных матерей, больных ВГВ или перенесших ВГВ в III триместре беременности, не имеющих результатов обследования на маркеры ВГВ, потребляющих наркотические средства или психотропные вещества, из семей, в которых есть носитель HBsAg или больной острым или хроническим ВГВ.

Также вакцинация показана больным при регулярных переливаниях крови или введении препаратов крови; пациентам отделений гемодиализа, при трансплантации органов; членам семей, в которых есть носитель HBsAg или больной острым или хроническим ВГВ, не прививавшимся ранее и не имеющим маркеров гепатита В в крови; лицам, употребляющим инъекционные наркотики; медицинским работникам, которые подвержены риску инфицирования в связи с профессиональной деятельностью.

Следуя требованиям ВОЗ, оптимальными режимами вакцинации считаются 3-х кратная или 4-х кратная схемы. Первая доза вводится новорожденным в течение первых суток от рождения моновалентной рекомбинантной вакциной,

далее, по схеме Национального календаря профилактических прививок иммунизация проводится моновалентными или комбинированными вакцинными препаратами [38, 64, 67, 89, 90, 132].

1.3 Формирование специфического иммунного ответа после законченного курса вакцинации против гепатита В.

До настоящего времени факторы, влияющие на недостаточную эффективность иммунизации, до конца не ясны. Высказывается предположение, что в исходе взаимодействия макроорганизма с вакцинным препаратом особую значимость имеют генетические особенности хозяина, поскольку система главного комплекса гистосовместимости HLA играет одну из ведущих ролей в генетическом контроле иммунного ответа в норме и при патологии. Имеется значительное количество исследований, в которых показана зависимость силы иммунного ответа от генотипа HLA, имеющего решающее значение для презентации антигена и межклеточных иммунных взаимодействий [52, 60, 127].

Следует отметить, что иммунный ответ на введение рекомбинантных вакцин против ГВ сложен и вовлекает в процесс разные звенья иммунной системы.

По мнению ряда авторов, определение гуморального иммунного ответа (уровень анти-НВs) лишь косвенно отражает напряженность антиген-специфичного Т-клеточного ответа, который играет важную роль в защите от вирусных инфекций. Иммунизация стандартными дрожжевыми вакцинами, содержащими рекомбинантный НВsAg, приводит к формированию иммунного ответа по классической схеме: от антигенпрезентирующих клеток (АПК) к CD4⁺Т-лимфоцитам, запускающим процесс дифференцировки ВГВ-специфичных В-лимфоцитов в плазматические клетки, продуцирующие IgG. Вслед за первичным иммунным ответом происходит селективное увеличение и дифференциация клонов ВГВ-специфичных В- и Т-клеток памяти, которые обеспечивают последующие анамнестические реакции [93, 105, 114].

Показано, что для людей со слабой выработкой анти-HBs характерен ограниченный Т-клеточный ответ по сравнению с адекватно ответившими на иммунизацию лицами. Немецкие учёные продемонстрировали, что только у одного из 13 нон-респондентов и у двух из 12 человек с низкими титрами анти-HBs удалось обнаружить Т-клеточный ответ с продукцией ИФН γ . При этом речь идет о конкретной неспособности реагировать на HBsAg, а не о тотальной анергии, поскольку все обследованные адекватно ответили на введение столбнячного анатоксина в качестве контрольного антигена [136]. Однако, из-за сложности определения клеточного компонента иммунного ответа в практической деятельности напряженность поствакцинального иммунитета к ГВ оценивают преимущественно по уровню антител к HBsAg в сыворотке крови.

Эффективность современной стратегии вакцинации против ГВ осложняет также селекция и распространение мутантных форм ВГВ, которые не выявляются тестами, основанными на иммунодетекции HBsAg и «ускользают» от протективного действия поствакцинального иммунитета. Некоторые мутации S гена приводят к изменениям серологических свойств универсальной детерминанты и, как следствие, к снижению способности протективных специфических антител взаимодействовать с мутантным HBsAg [6, 53, 116].

Известно, что полный курс вакцинации против ГВ вызывает повышение уровня защитных антител у более чем 95% младенцев, детей и молодых людей. Наличие HBsAg-специфической памяти после вакцинации против ГВ на популяционном уровне подтверждается рядом эпидемиологических исследований, показывающих отсутствие заболеваний у вакцинированных групп, появление высоких титров анти-HBs после трехкратной вакцинации по стандартной схеме, что по данным некоторых зарубежных авторов, не требует введения бустерной дозы [50, 78, 82, 85, 101, 102, 113, 115, 120, 142].

Однако, по заключению других исследователей, иммунологическая память может обеспечивать защиту организма от ГВ от 10 – 12 до 18 лет [2, 15, 69, 94, 97]. Это относится к тем вакцинированным, у которых уровень анти-HBs составил более 100 МЕ/л после проведения вакцинации по стандартной схеме (0–1–6 мес.).

Шилова И.В. с соавт. указывает на влияние возраста на титры антител, формируемых после вакцинации. Так, высокие титры антител (более 100 мМЕ/мл) чаще наблюдались у детей в первые 3 года после вакцинации (68,2%). С течением времени протективные уровни антител снижались и через 5 лет сохранялись у 84,5% детей, а число детей с отсутствием протективного иммунитета достоверно выросло с 8,5 до 15,5%. Данное исследование выявило необходимость проведения ревакцинации, по мнению авторов, через 5 лет после законченного курса вакцинации на первом году жизни [69].

Из 1167 привитых против ГВ на первом году жизни по стандартной схеме детей и подростков республики Саха (Якутия), титр антител ниже 10 мМЕ/мл был определен у 243 детей (20,8%), защитный титр антител имели всего 656 детей и подростков, что составило 56,2% [17].

Крупномасштабные российские исследования показали, что после введения бустерной дозы спустя 18 лет после полного курса вакцинации выраженный анамнестический ответ наблюдался в 92,3% случаев с возрастанием среднего геометрической концентрации анти-HBs до 524 МЕ/л [52].

Нельзя также недооценивать подростков — студентов медицинских колледжей как группу высокого профессионального риска HBV-инфицирования в условиях снижения клинической и эпидемиологической настороженности в отношении HBV-инфекции [19, 123].

По оценкам ВОЗ, около 59 миллионов медицинских работников ежедневно подвергаются многочисленным профессиональным рискам, наиболее распространенными из которых являются контакт с инфицированными пациентами и/или биологическими средами, включая жидкости организма, загрязненные медицинские инструменты и оборудование, поверхности окружающей среды или воздух [19, 34, 102, 104, 130, 131].

Исследование показателей специфического иммунного ответа у 520 студентов медицинского университета, проведенное в Италии, выявило, что через 20 лет после законченного курса иммунизации на первом году жизни титр анти-HBs ниже протективного уровня (<10 мМЕ/мл) наблюдался в 68,3% случаев, в то

время как у вакцинированных в подростковом возрасте – только в 31% случаев. Частично это объясняется незрелостью иммунной системы на момент первичной вакцинации в младенчестве, а также более низкой дозой неонатальной вакцины [102]. Тем не менее, через месяц после введения бустерной дозы защитный уровень анти-HBs составил 94,1% и 92,3% соответственно. Данное исследование подтверждает, что первичная вакцинация против гепатита В в подростковом возрасте может определять более высокую долгосрочную персистенцию титров анти-HBs ≥ 10 мМЕ/мл, а также тот факт, что бустеризация может повышать уровень анти-HBs в течение относительно короткого периода, в том числе у лиц, которые были вакцинированы в младенчестве. Аналогичные результаты получены A. Stefanati et al [119, 123]. После бустеризации доля лиц, у которых был анамнестический ответ, оказалась выше у тех, кто был вакцинирован в подростковом возрасте, а не в младенчестве (94,1% против 77,8%). Авторы делают вывод о том, что лица с повышенным риском инфицирования вирусом ГВ должны находиться под наблюдением и им необходимо вводить бустерную дозу, если титр анти-HBs снижается < 10 мМЕ/мл. В тоже время полное отсутствие заболевания острым гепатитом В в течение 20 и более лет у вакцинированных лиц свидетельствует о том, что у них сохраняется клеточная иммунная память даже при отсутствии протективного уровня антител [81, 85, 117, 124, 135, 140].

По результатам исследования, проведенном в Саудовской Аравии, 51% студентов-медиков в возрасте 22-23 лет, вакцинированные на первом году жизни, были подвержены риску заражения ВГВ, так как уровень анти-HBs был < 10 мМЕ/мл. Уровень анти-HBs был выше у женщин, чем у студентов-мужчин ($P < 0,001$). Кроме того, студентки показали более сильный гуморальный иммунный ответ на бустерную вакцину, чем студенты мужского пола ($P < 0,001$). Результаты также показали сильную корреляцию между уровнями анти-HBs до и после бустеризации в группе с предшествующими титрами антител ≥ 10 мМЕ/мл ($r^2 = 0,52$, $P < 0,001$), но не в группе < 10 мМЕ/мл ($r^2 = 0,003$, $P = 0,53$) [103].

В России вопрос о ревакцинации медицинских работников против ГВ решен положительно, что связано с результатами проведенных ранее

исследований. Так, по данным В.Г. Акимкина (2017г.), через 7 лет после иммунизации вакциной «Комбиотех» по стандартной схеме медицинских работников с отсутствием в крови маркеров инфицирования вирусом ГВ протективные антитела в титре более 350 МЕ/л сохранялись в 74,7% случаев. У привитых по экстренной схеме (0–1–2 мес.) протективные антитела сохранялись лишь в 52,6% случаев и преимущественно (90%) в низких концентрациях. Авторы рекомендуют ревакцинацию медицинских работников через 7 лет после законченного курса Комбиотех по любой схеме [2]. Оценка длительности и напряженности поствакцинального гуморального иммунитета у 532-х медицинских работников г. Новосибирска, привитых против гепатита В, показала, что через 12—36 мес. после последней прививки удельный вес серопозитивных лиц составил 93,9%, однако спустя 3—6 лет – 89,2%, а через семь лет и более – 77,5%. Более того, проведенная через семь и более лет после законченного курса вакцинации серонегативным медицинским работникам однократная бустер-иммунизация против гепатита В не обеспечила должного уровня антительного ответа: спустя три месяца после введения одной бустерной дозы вакцины только у 46 из 60 (76,6%) ревакцинированных сотрудников были выявлены антитела в защитной концентрации [72, 107].

На развитие полноценного иммунного ответа при вакцинации важное влияние оказывают генетические детерминанты организма. Система HLA (главный комплекс гистосовместимости) играет одну из ведущих ролей в генетическом контроле иммунного ответа, который ассоциируется не с отдельными аллелями, а с комплексом генов в целом.

Иммунитет после перенесенного ВГВ определяется гуморальным звеном иммунитета. Зависимость от продукции IgG-Ат к HBsAg является основным критерием эффективности вакцины, поскольку титр Ат к HBsAg в объеме ≥ 10 мМЕ/мл, который детектируется через 1–2 месяца после введения последней дозы вакцины, является достоверным серологическим маркером, свидетельствующим о наличии долговременного протективного иммунитета от риска заражения ВГВ. При этом, клетки B_{mem} формируют длительную иммунологическую память,

продолжительность жизни клона таких клеток составляет до 20 лет. Однако примерно у 5–10% вакцинированных лиц не формируется адекватный уровень антительной защиты (титр антител <10 мМЕ/мл). Таких пациентов принято считать не отвечающими на вакцинацию. Т-клеточный иммунитет также играет существенную роль в обеспечении длительного иммунного ответа на первичную вакцинацию.

Введение стандартных дрожжевых вакцин с рекомбинантным HBsAg формирует классическую схему иммунного ответа. Антигенпрезентирующие клетки передают сигнал CD4⁺Т-лимфоцитам, которые распознают антиген в системе HLA II класса. Далее Т-хелперы (Th-клетки) обеспечивают дифференцировку В-лимфоцитов в плазматические клетки, синтезирующие IgG - иммуноглобулины класса G. Первичный иммунный ответ приводит к селективному увеличению клеток памяти в субпопуляциях Т и В лимфоцитов – T_{mem} и B_{mem}, которые обеспечивают гораздо более быструю и мощную иммунную реакцию в случае повторной встречи с данным антигеном. Т-лимфоциты памяти T_{mem} отличаются от зрелых Т-лимфоцитов по поверхностному фенотипу. В данном случае вместо высокомолекулярной формы CD45RA синтезируется низкомолекулярная форма CD45RO, которая связана с TCR - Т-клеточным рецептором. Также повышается экспрессия адгезивных молекул, маркеров CD25, CD26, CD54 и HLA II класса. Кроме того, T_{mem} секретируют цитокины - IL-3, IL-4, IL-6, интерферон [52].

Все зарегистрированные в РФ рекомбинантные вакцины в качестве продуцентов используют дрожжевые клетки - *Saccharomyces cerevisiae*, *Hansenula polymorpha*, *Pichia pastoris*, содержащие HBsAg, который представлен тремя типами поверхностных белков, имеющими общий С- и различные N-концы вследствие трансляции с различных сайтов инициации: S-HBsAg, М-HBsAg (pre-S2), L-HBsAg (pre-S1). S-антиген представляет собой основной компонент вирусной оболочки, L-антиген составляет 2% от общего количества антигенов, на долю М-антигена приходится от 5% до 10%. Данные рекомбинантные вакцины также содержат белок SHBs, который самостоятельно собирается в сферические

частицы HBsAg. Стандартная доза вакцины для детей содержит 5–10 мкг HBsAg, вакцина для взрослых содержит 10–20 мкг HBsAg, для пациентов с иммуносупрессией или находящихся на гемодиализе, ВОЗ рекомендует четырехкратное введение удвоенных доз по 40 мкг [90].

Мониторинг эффективности вакцинации осуществляется на основе определения гуморального иммунного ответа в части выявления специфических антител анти-HBs в протективных титрах. Данные многочисленных исследований говорят о том, что примерно у 10% населения не вырабатываются антитела к HBsAg при применении современных рекомбинантных вакцин. Показатель частоты неэффективности вакцинации имеет тенденцию к увеличению в старших возрастных группах, особенно у лиц с иммунодефицитными состояниями [52, 64].

Поскольку причины слабого ответа (или его отсутствия) на рекомбинантную вакцину против ГВ являются многофакторной проблемой и в связи с высокой медико-социальной значимостью ВГВ-инфекции в настоящее время разрабатываются различные подходы к усилению эффективности вакцинации. К ним относятся: изменения схемы вакцинации, включая дополнительные дозы вакцины; применение различных адъювантов, различающихся по происхождению и механизму действия; коррекция функций иммунной системы для восстановления адекватного реагирования на вакцинные препараты и др.

Так, например, специалисты Американского Центра по контролю за заболеваемостью (CDC) на основании проведенных исследований делают вывод, что увеличение дозы и кратности введения препаратов позволяет добиться повышения уровня защиты вакцинированных лиц. По мнению авторов, измененные режимы дозирования, включая удвоение стандартной дозы антигена или введение дополнительных доз, могут увеличить частоту ответных реакций у иммунокомпрометированных лиц. Однако данные о статистически достоверном повышении уровня гуморального иммунного ответа на эти альтернативные схемы вакцинации весьма ограничены [121].

Другой подход связан со стимуляцией вакцинального процесса с помощью

различных препаратов, повышающих иммуногенность вакцин и различающихся по происхождению и механизму действия. Рядом исследователей предлагалось решение проблемы путем неспецифической стимуляции иммунной системы вакцинируемых с использованием таких иммуномодуляторов, как полиоксидоний, ликопид, миелопид, иммунофан [41]. Авторы исходили из того, что ограниченная способность вакцин, содержащих высокоочищенные антигены, индуцировать формирование протективного иммунитета связана, в частности, с недостаточной стимуляцией созревания АПК, обеспечивающих взаимодействие между врожденным и адаптивным иммунитетом. Однако полученные данные не подтвердили выраженного форсифицирующего влияния препаратов на антителообразование к вакцинному HBsAg [33]. Поэтому необходимо было продолжить поиск более эффективных препаратов для усиления синтеза специфических антител.

В работах ряда авторов указывается, что результаты применения лекарственных препаратов на основе рекомбинантных цитокинов человека, в частности интерферона альфа, свидетельствуют о стимуляции иммунного ответа при вакцинации против ГВ лиц с наличием иммунодефицитных состояний [106, 125]. Так, в рандомизированном сравнительном исследовании при иммунизации 64 иммунокомпрометированных лиц моновакциной против ГВ по стандартной схеме и при её сочетании с интерфероном альфа-2b (ИФН- α 2b), среди пациентов второй группы отмечен более ранний и высокий уровень серопротекции на фоне нормализации циркулирующих лимфоцитов с усилением Th1-зависимого иммунного ответа [97]. Основываясь на имеющихся в настоящее время научных данных, некоторые международные консультативные группы не рекомендуют введение бустерных доз вакцины против ГВ иммунологически компетентным лицам, прошедшим полный первичный курс, поскольку у большинства ранее вакцинированных людей с концентрацией анти-HBs 10 мМЕ/мл или менее сохраняются В- и Т-клетки памяти [114].

Однако имеется и альтернативная точка зрения. Исходя из того, что HBsAg является Т-зависимым антигеном со сложной макромолекулярной структурой,

состоящей из вирусных гликопротеинов и липидов, он не может индуцировать выраженный и длительный иммунный ответ, что, в свою очередь, приводит к снижению титра анти-НВs с течением времени. В связи с этим, лица, «невосприимчивые» или имеющие низкую реакцию на проведение иммунизации против ГВ по графику, нуждаются во введении бустерных доз вакцины до наступления целевого порога титра анти-НВs [60, 88].

Особенно это касается детей и подростков с рекуррентными респираторными заболеваниями и соматической патологией, у которых в отличие от иммунокомпетентных лиц отмечается низкий уровень ответа на иммунизацию и высокий удельный вес серонегативных лиц через 1 год после завершения полного курса вакцинации против ГВ по стандартной схеме [59]. Целесообразно данной когорте пациентов проводить мониторинг напряженности специфического иммунитета и при снижении концентрации анти-НВs ниже протективного уровня, введение дополнительной дозы вакцины против ГВ. Необходима разработка оптимальной тактики вакцинопрофилактики у отдельных категорий населения и широкое ее внедрение в практику здравоохранения.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на кафедре инфекционных болезней у детей педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (зав. кафедрой – доктор медицинских наук, профессор О.В. Шамшева) в 2019-2022 гг.

Исследования проводились на базе отделения микрохирургии глаза ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница» ДЗМ (главный врач – кандидат медицинских наук В.В. Горев), на базе ГБУЗ «Центр крови имени О.К. Гаврилова» ДЗМ (главный врач – доктор медицинских наук, профессор О.А. Майорова), на базе центра вакцинопрофилактики «ДИАВАКС» (главный врач – доктор медицинских наук, доцент И.В. Полеско).

В исследовании приняли участие 201 человек, из них 62 ребенка (в возрасте 10-17 лет 11 мес.) и 139 студентов – доноров (в возрасте 18-22 лет), вакцинированные против гепатита В по стандартной схеме (0-1-6 месяцев) на первом году жизни в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок (Приказ МЗ РФ от 6 декабря 2021 г. N 1122н), в стандартной дозе (10 мкг рекомбинантного HBsAg) монокомпонентной рекомбинантной вакциной.

Клинико-лабораторное обследование выполнено у 201 человека на базе ГБУЗ «Центр крови имени О.К. Гаврилова» ДЗМ.

2.1 Дизайн исследования

Исследование проводилось в 2 этапа.

На первом этапе у всех вакцинированных против гепатита В на первом году жизни (201 человек) было проведено исследование показателей иммунного статуса по HBV-инфекции с динамическим наблюдением за сероконверсией HBsAg и количественным определением anti-HBs (МЕ/л).

На втором этапе исследования студентам-донорам серонегативным по anti-

HBs в количестве 20 человек в центре вакцинопрофилактики «ДИАВАКС» проведена бустерная иммунизация рекомбинантной вакциной «Регевак» в дозе 20 мкг (1 мл) с последующим (через 1 месяц) количественным определением anti-HBs (МЕ/л). После предварительного осмотра и комплексной оценки состояния здоровья препарат вводили однократно внутримышечно в область дельтовидной мышцы.

Дизайн исследования представлен на Рисунке 12.

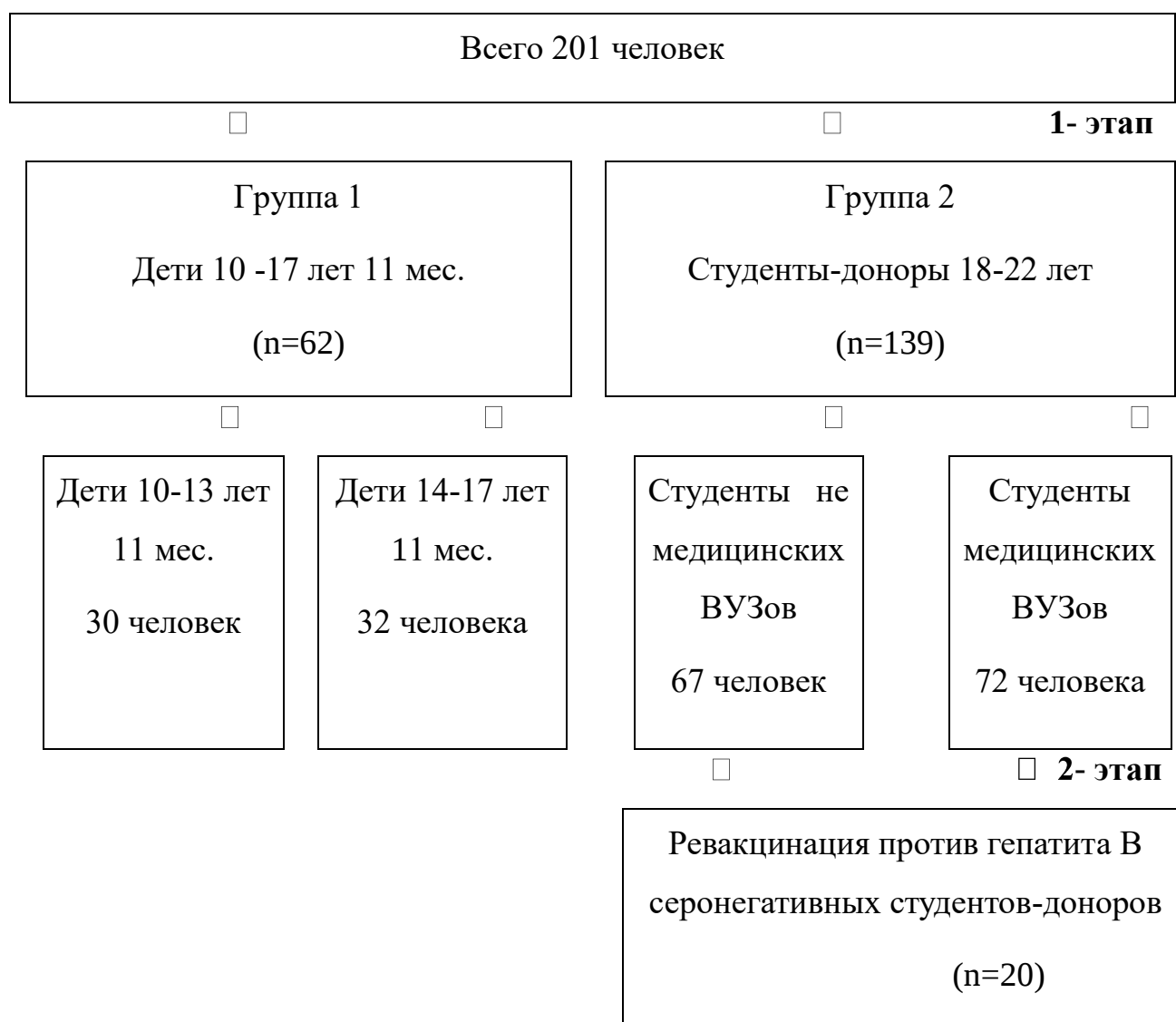


Рисунок 12 – Дизайн исследования

Критериями включения в исследование являлись:

1. Лица, получившие полный курс первичной (Grund-immunisatia) вакцинации на первом году жизни по схеме 0-1-6 месяцев;
2. Лица, никогда ранее не получавшие бустерную вакцинацию против гепатита В;
3. Лица, рожденные от HBV-негативных матерей.
4. Лица, не проживающие в очагах HBV-инфекции, включая семейные очаги.
5. Лица, желающие принять участие в исследовании и подписавшие форму добровольного информированного согласия; у детей до 15 лет добровольное информированное согласие родителей, у детей старше 15 лет, кроме того, добровольное информированное согласие ребенка.
6. Лица, не имеющие признаков острого заболевания, лихорадки и отсутствия аллергии или тяжелых реакций на прививки;
7. В группе детей вся информация об исследовании была предоставлена родителям или опекунам субъекта;
8. Отсутствие иммунной дисфункции;
9. Лица, никогда не получавшие иммуносупрессивную терапию;
10. Лица, не получавшие прививки против других инфекционных заболеваний в течение 4 недель до проведения настоящего исследования.

Критерии исключения:

1. Заболевание гепатитом В или желтуха неясной этиологии
2. Лица, рожденные от HBV-позитивных матерей.
3. Лица, в анамнезе у которых указан факт проживания в очагах HBV-инфекции, включая семейные очаги.
4. Лица, имевшие обширные и частые парентеральные вмешательства, у которых отсутствовал мониторинг HBV-инфекции.
5. Лица, имеющие хронические болезни, приводящие к иммунодефицитам (болезни почек, эндокринные болезни, врожденные ИДС и др.)

6. Употребление психоактивных/наркотических средств или алкоголя.

Обследованные лица были разделены на 2 группы: в первую группу вошли 62 ребенка в возрасте 10-17 лет 11 мес., из которых с 10 до 13 лет 11 мес. было 30 детей, с 14 до 17 лет 11 мес. – 32 ребенка. Все 62 ребенка наблюдались в отделении микрохирургии глаза ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница» Департамента здравоохранения города Москвы с заболеваниями или травматическим повреждением глаз, а также с сопутствующими заболеваниями.

Во вторую группу вошли студенты вузов (доноры) в возрасте 18-22 лет – 139 человек, из них немедицинских ВУЗов – 67, медицинских – 72 человека.

2.2 Общая характеристика больных

Структурирование материала и дизайн исследования обусловлены двумя обстоятельствами. Дети препубертатного (10-13 лет 11 мес.) и пубертатного (14-17 лет 11 мес.) возраста имеют разную гормональную регуляцию иммунного ответа, с развитием в пубертатный период транзиторной иммуносупрессии вплоть до иммунного Wasting-синдрома.

Кроме того, именно подростки являются группой высокого социального риска по HBV-инфекции в связи с нарастанием доли детей этого возраста с татуировками, пирсингом, сексуальными отношениями, с ЛГБТ-ориентацией, с боди-арт (пирсинг, художественное тату). Среди этой возрастной группы отмечается отчетливый рост HBV-ассоциированных и HBV-индикаторных инфекций: папилломавирусной, герпетической с эрозивными процессами, инфекции Эпштейна-Барр, инфекций, передающихся половым путем и др.

Среди 62 детей в возрасте 10-17 лет 11 мес мальчиков было 37 (59,7%), девочек 25 (40,3%) человек. Как видно из данных таблицы, среди детей в возрасте 10-13 лет 11 мес. мальчиков было 18 (60%), девочек – 12 (40%). В группе детей в возрасте 14-17 лет 11 мес. мальчиков и девочек было 19 (59,4%) и 13 (40,6%) человек соответственно. (Таблица 1).

Таблица 1 – Характеристика детей по возрасту и полу (n=62), n (%)

Возраст	10-13 лет 11 мес, n=30	14-17 лет 11 мес, n=32
Мальчики	18 (60)	19 (59,4)
Девочки	12 (40)	13 (40,6)

В связи с тем, что обследование детей производилось в отделении микрохирургии глаза ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница» ДЗМ, чаще всего были выявлены болезни и травмы глаза. Как видно из таблицы, обследованных мальчиков было большее количество. В детском глазном травматизме отмечается половой диморфизм, что может быть обусловлено особенностями половой генотипической ментальности, мужской пол является группой риска. Это обусловлено более активным поведением ребенка как на улице, так и в быту, механизмом получения травмы во время игры со сверстниками и по неосторожности: игра в мяч, хоккей, игра с предметами (палка, ветка, камень), а также в связи с распространением травмоопасных стреляющих игрушек [16, 18, 32, 61].

Всем детям от 10 -17 лет 11 месяцам, вакцинированным против гепатита В на первом году жизни, в отделении был произведен осмотр, забор крови из вены на определение уровня anti-HBs и anti-HBcore.

Среди 139 студентов мужчин было 59 (42,4%), женщин 80 (57,6%) человек (Таблица 2).

Таблица 2 – Характеристика студентов по гендерному признаку (n=139), n (%)

Студенты	Медицинских вузов (n=72)	Не медицинских вузов (n=67)
Женщины	45 (62,5%)	35 (52,2%)
Мужчины	27 (37,5%)	32 (47,8%)

Как видно из данных таблицы, среди студентов-медиков женщин было 45 (62,5%), мужчин - 27 (37,5%). Среди студентов не медиков женщин и мужчин было 35 (52,2%) и 32 (47,8%) соответственно.

На основании подробного изучения карт истории болезни были выявлены основные и сопутствующие заболевания. Основные диагнозы детей 10-17 лет 11 мес. представлена в Таблице 3.

Таблица 3 – Структура основных диагнозов детей (n=62), n (%)

Диагнозы	Количество случаев
Болезни глаза и его придаточного аппарата (H00-H59), в том числе	55 (88,7)
Миопия H52.1	20 (46,5)
Болезни склеры, роговицы, радужной оболочки и цилиарного тела (H15-H22)	17 (39,5)
Травма глаза и глазницы (S)	17 (39,5,)
Болезни век, слезных путей, глазницы (H00-H06)	8 (18,6)
Болезни сосудистой оболочки и сетчатки (H30-H36)	4 (9,3)
Гиперметропия H52.1	3 (7,0)
Инородное тело роговицы (T)	3 (4,8)
Химический ожог роговицы и конъюнктивального мешка (T)	3 (4,8)
Глаукома (H40-H42)	1 (2,3)
Болезни зрительного нерва и зрительных путей (H46-H48)	1 (2,3)
Другие болезни глаза и его придаточного аппарата (H55-H59)	1 (2,3)

Как видно из Таблицы 3, всего с болезнями и травмой глаза 60 (96,8%). Чаще всего среди болезней глаза и его придаточного аппарата диагностировались миопия – 20 (46,5%), болезни склеры, роговицы, радужной оболочки и цилиарного тела – 17 (39,5%), травма глаза 17 (39,5%), болезни век, слезных

путей, глазицы – 8 (18,6%), болезни сосудистой оболочки и сетчатки – 4 (9,3%), гиперметропия – 3 (4,8%), инородное тело роговицы – 3 (4,8%), химический ожог роговицы и конъюнктивального мешка – 3 (4,8%), глаукома – 1 (2,3%), болезни зрительного нерва и зрительных путей – 1 (2,3%), другие болезни глаза и его придаточного аппарата – 1 (2,3%).

У 35 (56,5%) детей, наблюдавшихся по поводу болезни или травмы глаз, выявлены сопутствующие заболевания (Таблица 4).

Таблица 4 – Структура сопутствующих диагнозов детей (n=35), n (%)

Диагнозы	Количество случаев
Болезни кожи и подкожной клетчатки (атопический дерматит, крапивница) (L)	9 (14,5)
Болезни органов дыхания (поллиноз, гайморит) (J)	6 (9,7)
Болезни органов пищеварения (функциональные нарушения кишечника) (K)	5 (8,1)
Врожденные аномалии (пороки развития), деформации, хромосомные нарушения (врожденный порок сердца, воронкообразная грудная клетка) (Q)	4 (6,5)
Закрытая черепно-мозговая травма (сотрясение головного мозга) (S)	4 (6,5)
Болезни нервной системы (вегето-сосудистая дистония) (G)	3 (4,8)
Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (сколиоз) (M)	2 (3,2)
Болезни мочеполовой системы (нейрогенный мочевой пузырь, гидронефроз) (N00-N99)	2 (3,2)

Как видно из Таблицы 4, чаще всего у обследованных детей выявлялись

болезни кожи и подкожной клетчатки (атопический дерматит, крапивница) – 14,5% (9). Частота болезней органов дыхания (поллиноз, гайморит) составила 9,7% (6), органов пищеварения (функциональные нарушения кишечника) – 8,1% (5), врожденные аномалии (пороки развития), деформации, хромосомные нарушения (врожденный порок сердца, воронкообразная грудная клетка) – 6,5% (4), закрытая черепно-мозговая травма (сотрясение головного мозга) – 6,5% (4), нервной системы (вегето-сосудистая дистония) – 4,8% (3), заболевания костно-мышечной системы (сколиоз) – 3,2% (2), болезни мочеполовой системы (нейрогенный мочевой пузырь, гидронефроз) – 3,2% (2).

Перед добровольной сдачей крови в Центре крови студентам-донорам был проведен осмотр и опрос врача трансфузиолога, заполнение медицинской карты. Среди 139 обследованных студентов-доноров 68 (48,9%) были здоровы, 71 (51,1%) имеют хронические заболевания (Таблица 5).

Таблица 5 – Структура сопутствующих диагнозов обследованных студентов - доноров (n=71), n (%)

Нозологии	Количество случаев
Хронические заболевания, в том числе:	71 (51,1)
Болезни глаза (миопия) (H)	55 (39,6)
Болезни органов дыхания (бронхиальная астма, поллиноз, (J)	14 (10,1)
Болезни кожи и подкожной клетчатки (атопический дерматит, крапивница) (L)	6 (4,3)
Болезни органов пищеварения (хронический гастрит) (K)	4 (2,9)
Болезни мочеполовой системы (удвоение лоханочной системы, пиелонефрит, пузырно-мочеточниковый рефлюкс) (N00-N99)	3 (2,2)
Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (сколиоз) (M)	1 (0,7)

Как видно из Таблицы 5, чаще всего у обследованных студентов-доноров отмечаются болезни глаза (миопия) – 55 (39,6%), болезни органов дыхания (бронхиальная астма, поллиноз) – 14 (10,1%), болезни кожи и подкожной клетчатки (атопический дерматит, крапивница) – 6 (4,3%), болезни органов пищеварения (хронический гастрит) – 4 (2,9%), болезни мочеполовой системы (удвоение лоханочной системы, пиелонефрит, пузырно-мочеточниковый рефлюкс) – 3 (2,2%), болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (сколиоз) – 1 (0,7%).

Среди 201 обследованных лиц у 59 (29,3%) в анамнезе были оперативные вмешательства, что было нами расценено как отягощенный парентеральный анамнез.

Оперативные вмешательства проводились в половине случаев у детей (31/50%) и у одной пятой взрослых (28/20,1%) (Таблица 6).

Таблица 6 – Частота оперативных вмешательств среди детей 10-17 лет 11 мес. (n=31), n (%).

Оперативные вмешательства	Количество случаев
Болезни и травмы глаза	25 (80,6)
Операции на сердце (врожденный порок сердца)	2 (6,5)
Операции на костно-мышечной системе	1 (3,2)
Аппендэктомия	1 (3,2)
Герниопластика	1 (3,2)
Шунтирование барабанной перепонки	1 (3,2)

У детей с отягощенным парентеральным анамнезом чаще всего отмечались хирургические операции на глазах 80,6% (25), что обусловлено специализацией отделения, в котором проводилось исследование. Также в анамнезе у детей были операции: коррекция врожденного порока сердца, заболеваний костно-мышечной

системы, шунтирование барабанной перепонки, герниопластика, аппендэктомия.

Также был произведен осмотр и подробно изучен парентеральный анамнез 139 студентов-доноров. Выявлено, что среди обследованных у 28 человек в анамнезе проводились оперативные вмешательства. Частота оперативных вмешательств среди студентов-доноров представлена в Таблице 7.

Таблица 7 – Оперативные вмешательства у студентов доноров с отягощенным парентеральным анамнезом (n=28), n (%)

Вид операции	Количество случаев
Пирсинг и татуировки	8 (29,6%)
Аппендэктомия	5 (18,5)
Операции на костно-мышечной системе (ушибы, переломы конечностей)	4 (14,8%)
Аденоидэктомия	3 (11,1%)
Гинекологические операции (апоплексия яичника, киста яичника)	3 (11,1%)
Ринопластика	2 (7,4%)
Коррекция зрения	1 (3,7%)
Тонзиллэктомия	1 (3,7%)
Герниопластика	1 (3,7)

Как видно из Таблицы 7, у студентов-доноров чаще всего отмечались пирсинг и татуировки – 29,6%, что повышает риск передачи инфекций, передающихся парентеральным путем. Также проводились такие операции, как аппендэктомия – 18,5% (5), операции на костно-мышечной системе (ушибы, переломы конечностей) – 14,8% (4), аденоидэктомия – 11,1% (3), гинекологические операции (апоплексия, киста яичника) – 11,1% (3), ринопластика – 7,4% (2), коррекция зрения 3,7 % (1), тонзиллэктомия 3,7% (1), герниопластика 3,7% (1).

2.3 Методы обследования

Обследование всех пациентов носило комплексный характер и включало в себя: сбор и изучение анамнеза, в т.ч. парентерального анамнеза, сведения о профилактических прививках, изучение медицинских карт, историй болезни. Всем пациентам проводился клинический осмотр, забор крови, а также лабораторные (серологические, молекулярно-биологические) методы исследования.

Всем участникам проводили следующие исследования:

1. Клинический анализ крови
2. Биохимический анализ крови (Аланинаминотрансфераза),
3. Молекулярно-генетическими методами (полимеразная цепная реакция (ПЦР) или амплификация, опосредованная транскрипцией (ТМА)) исследовали маркеры HBV (DNA), HCV(RNA), HIV-1/2(RNA).
4. Методом иммунохемилюминисцентного анализа (ИХЛА) на анализаторе ARCHITECT 2000 определяли: Ag/Ab к HIV-1/2, HBsAg, суммарные антитела anti-HCV, anti-HBcore и к *Treponema Pallidum*. Для оценки протективного уровня антител исследовали anti-HBs IgG количественным методом.
5. Lues –RPR.

У всех участников исследования осуществляли забор крови из вены в количестве 8,5 мл в пробирку с разделительным гелем для сыворотки крови. Исследование проводилось в ГБУЗ «Центр крови имени О.К. Гаврилова» Департамента здравоохранения города Москвы.

В лаборатории образцы крови проходили пробоподготовку, регистрировали в лабораторно-информационной системе (ЛИС), центрифугировали в центрифуге при 4000 оборотов 10 минут (Рисунок 13). Далее образцы крови тестировали в анализаторе ARCHITECT 2000 (Рисунок 14). Полученные результаты отправляли в лабораторно-информационную систему, анализировали и вносили в таблицу.



Рисунок 13 – Центрифуга HETTICH Rotina 46



Рисунок 14 – Анализатор ARCHITECT 2000

Определение anti-HBs IgG и anti-HBcor (суммарные) проводилось методом иммунохемилюминисцентного анализа (ИХЛА) на анализаторе ARCHITECT 2000. Тест ARCHITECT Anti-HBs определяет концентрацию антител к поверхностному антигену вируса гепатита В (анти-HBs) в сыворотке и плазме крови человека.

Тесты на анти-HBs часто применяются для мониторинга эффективности вакцинации против вируса гепатита В. Было доказано, что присутствие анти-HBs играет важную роль в защите против инфекции вируса гепатита В (HBV). Многочисленные исследования продемонстрировали эффективность вакцинации против вируса гепатита В в стимуляции иммунной системы; при подобной вакцинации продуцируются антитела к HBs, что препятствует инфекции HBV.

Тесты на анти-HBs также используются при мониторинге выздоровления и восстановления пациентов, перенесших инфекцию вируса гепатита В. Присутствие анти-HBs после острой инфекции HBV и отсутствие поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg) может указывать на разрешение заболевания. Выявление анти-HBs у бессимптомных пациентов может свидетельствовать о ранее перенесенной инфекции HBV.

Тест ARCHITECT Anti-HBs является двухступенчатым иммуноанализом, использующим технологию хемилюминесцентного иммуноанализа на микрочастицах (CMIA), для количественного определения анти-HBs в сыворотке и плазме крови человека.

На первом этапе смешиваются образец и парамагнитные микрочастицы, сенсibilизированные рекомбинатным HBsAg (rHBsAg). Анти-HBs, присутствующий в образце, связывается с микрочастицами, сенсibilизированными rHBsAg.

После промывки на втором этапе добавляется акридин-меченый конъюгат rHBsAg. После следующего цикла промывки к реакционной смеси добавляются претриггерный и триггерный растворы. Получаемая в результате хемилюминесцентная реакция измеряется в относительных световых единицах (RLU). Между количеством анти-HBs, присутствующим в образце, и RLU,

детектированными оптической системой ARCHITECT i* System, существует прямая зависимость. Концентрация анти-HBs в образце определяется с использованием предварительно созданной калибровочной кривой теста ARCHITECT Anti-HBs.

Согласно инструкции к реагентам, интерпретация результатов оценивалась по следующим показателям: образцы со значениями концентрации $\geq 10,00$ мМЕ/мл определяются как реактивные, образцы со значениями концентрации $< 10,00$ мМЕ/мл-нереактивные.

Согласно рекомендациям Всемирной Организации Здравоохранения, концентрация анти-HBs:

< 10 мМЕ/мл – концентрация ниже защитного уровня

≥ 10 мМЕ/мл является протективной в отношении вируса гепатита В в т.ч.:

10-100 мМЕ/мл – низкая концентрация anti-HBs

100-1000 мМЕ/мл – высокая концентрация anti-HBs

> 1000 мМЕ/мл - очень высокая концентрация anti-HBs

ARCHITECT Anti-HBc II является хемюлюминесцентным иммуноанализом на микрочастицах (CMIA) для качественного определения антител к ядерному антигену вируса гепатита В (анти-HBc) в сыворотке и плазме крови человека. ARCHITECT Anti-HBc II предназначен для использования в качестве скрининга крови и плазмы крови для предотвращения передачи вируса гепатита В (HBV) реципиентам крови и компонентов крови, а также в качестве вспомогательного средства при диагностике инфекции HBV.

В тесте ARCHITECT Anti-HBc II для выявления анти-HBc используются микрочастицы, сенсibilизированные рекомбинантным ядерным антигеном вируса гепатита В (rHBcAg). Выявленные анти-HBc могут использоваться в качестве индикатора острой или недавней инфекции HBV. Анти-HBc выявляются в сыворотке крови вскоре после обнаружения поверхностных антигенов гепатита В при острой инфекции HBV. Анти-HBc продолжает обнаруживаться в крови после исчезновения HBsAg и до появления возможности выявления антител к HBsAg (анти-HBs). При отсутствии информации о других маркерах HBV можно

считать, что человек с определяемыми уровнями анти-НВс может быть активно инфицирован HBV, или что инфекция закончилась, при этом у пациента выработался иммунитет. Анти-НВс может быть единственным серологическим маркером инфекции HBV и потенциально инфекционной крови. Присутствие анти-НВс не является показателем, дифференцирующим острую и хроническую инфекцию гепатита В.

ARCHITECT Anti-НВс II является двуступенчатым иммуноанализом по качественному определению анти-НВс в сыворотке и плазме крови человека с использованием технологии CMIA с гибкими протоколами анализа, называемыми Chemiflex.

На первой стадии соединяются образец, разбавитель анализа, разбавитель образца и парамагнитные микрочастицы, сенсibilизированные rНВсAg. Присутствующий в образце анти-НВс связывается с микрочастицами, сенсibilизированными rНВсAg, и реакционная смесь промывается. На второй стадии добавляется конъюгат акридин-меченых антител человека. После следующего цикла промывки к реакционной смеси добавляются пре-триггерный и триггерный растворы. Получаемая в результате хемилюминисцентная реакция измеряется в относительных световых единицах (RLUs). Между количеством анти-НВс в образце и RLU, выявленными оптической системой ARCHITECT i, существует прямая зависимость.

Интерпретация результатов оценивается по следующим показателям: образцы со значением $<1,00$ S/CO оцениваются как нереактивный, $\geq 1,00$ – реактивный.

2.4 Статистическая обработка результатов исследования

Статистический анализ данных проводился с использованием языка статистического программирования R, в варианте сборки от Microsoft R Application Network (R версии 3.3.2 (2016-10-31)). Для программирования использовалась среда разработки RStudio версии 1.0.136. Для проведения

статистического анализа были использованы следующие пакеты для R:

- 1) базовые пакеты (входящие в вышеуказанную сборку): stats, graphics, grDevices, utils, datasets, methods, base;
- 2) Дополнительные пакеты: ggplot2 v.2.2.1, doBy v.4.5, coin v.1.3, gtools v.3.5.0, dplyr v.0.5.0, plyr v.1.8.4, gplots v.3.0.1, readxl v.0.1.1, XLConnect v.0.12, RevoUtilsMath v.10.0.0.

Все методы аналитической статистики, использованные для проверки гипотез, были основаны на методах, представленных в базовом пакете stats. Подробная документация по каждому из пакетов представлена в репозитории MRAN (<https://mran.microsoft.com/timemachine/>, версия 2016-11-01).

Непрерывные (количественные) данные представлены в виде количества наблюдений, среднего арифметического, 95 % доверительного интервала (ДИ) для среднего (если не указано иное), стандартного отклонения, медианы, интерквартильного размаха (ИКР), минимума и максимума. Порядковые, категориальные и качественные данные представлены в виде абсолютных частот (количества наблюдений) и относительных частот (процентов).

Для сравнения качественных и порядковых показателей применялись точный критерий Фишера и критерий χ^2 Пирсона (хи-квадрат), для сравнения количественных показателей – t-критерий Стьюдента либо критерий Манна-Уитни (в зависимости от характера распределения количественных показателей). Нормальность распределения выборок оценивали с помощью W-теста Шапиро-Уилка (Shapiro-Wilk's W-test), однородность дисперсий - с помощью Т-теста Фишера (при сравнении двух выборок) или теста Левена (при сравнении нескольких выборок). При отсутствии равенства дисперсий между выборками t-критерий Стьюдента дополнялся поправкой Уэлча.

Все статистические тесты проводились при 95% уровне значимости (пороговое значение p для подтверждения статистической значимости – менее 0,05). Статистическая мощность >80% [41, 53, 67].

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 ИССЛЕДОВАНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СПЕЦИФИЧЕСКОГО ИММУНИТЕТА ПО HBV-ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ

Исследование показателей иммунного статуса по HBV-инфекции с динамическим наблюдением за сероконверсией HBsAg и количественным определением anti-HBs (МЕ/л) проводилось у 62 детей в возрасте 10-17 лет 11 месяцев, вакцинированных против гепатита В по стандартной схеме (0-1-6 месяцев) на первом году жизни [70].

Анализ показал, что у всех детей, независимо от отягощенного преморбидного фона, отсутствовали клинико-лабораторные и инструментальные признаки поражения печени; в сыворотке крови отсутствовали конфирматорные серологические и молекулярно-генетические маркеры HBV-инфицирования - HBsAg и anti-HBcor, DNA HBV.

У большинства детей (58%) были выявлены показатели сероконверсии HBsAg - anti-HBs. Это указывает на факт длительно сохраняющегося Grund-иммунитета - через 10-17 лет 11 мес. после своевременно выполненной 3-кратной иммунизации против гепатита В по стандартной схеме в стандартной дозе (10 мкг рекомбинантного HBsAg) на первом году жизни при отсутствии Booster - иммунизации (ревакцинации) в последующие возрастные периоды. Кроме того, установленный факт отражает протективный эффект стандартной Grund-иммунизации даже у детей с положительным парентеральным анамнезом.

Были проанализировали количественные показатели anti-HBs (МЕ/л) у детей в возрасте 10-17 лет 11 мес., в анамнезе у которых документально подтвержденная 3-кратная иммунизация против гепатита В по стандартной схеме на первом году жизни

В Таблице 8 представлены показатели anti-HBs (МЕ/л) у детей 10-17 лет 11 мес.

Таблица 8 – Количественные показатели anti-HBs (МЕ/л) у детей в возрасте 10-17 лет 11 мес., (n=62)

Уровень anti-HBs, МЕ/л	Количество детей n (%)	Концентрация anti-HBs, Ме [Q25; Q75]	CI 95%
<10	26 (42,0)	2,54 [0,76; 5,3]	0 – 8,986
10-100	27 (43,5)	29,91 [19,53; 41,27]	11,534 – 75,975
100-1000	9 (14,5)	166,33 [129,19; 182,59]	118,004 – 220,912
>1000	0 (0)	-	-
Всего	62 (100,0)	15,59 [3,55; 41,7]	0,053 – 193,843

При суммарной оценке серологических и молекулярно-биологических результатов установлено, что после трехкратной иммунизации против гепатита В по стандартной схеме на первом году жизни, из 62 детей в возрасте 10-17 лет 11 мес. доля серонегативных составила 26/42,0%. Низкие уровни антител (10-100 МЕ/л) определялись в 27/43,5% случаях, высокие (100-1000 МЕ/л) - в 9/14,5% случаях. Ни у одного ребенка не определялся уровень антител, превышающий значение >1000 МЕ/л.

По результатам статистического анализа был показан высокий удельный вес детей (53 из 62 = 85,5%), имеющих показатели anti-HBs на низком и неопределяемом уровнях, причем из них почти у половины обследуемых (26/42,0%) в сыворотке крови показатели антител практически не выявлялись (ниже 10 МЕ/л).

Можно сделать вывод, что через 10 лет после вакцинации на первом году жизни у 26 (42%) детей выявлен уровень anti-HBs менее 10 МЕ/л.

В Таблицах 9 и 10 представлены показатели anti-HBs (МЕ/л) у детей в возрасте 10-13 лет 11 мес. (n=30) и 14-17 лет 11 мес. (n=32).

Таблица 9 – Количественные показатели anti-HBs (МЕ/л) у детей в возрасте 10-13 лет 11 мес., (n=30)

Уровень anti-HBs, МЕ/л	Количество детей n (%)	Концентрация anti-HBs, Ме [Q25; Q75]	CI 95%
<10	11 (36,7)	2,24 [0,86; 4,36]	0,108 – 7,688
10-100	13 (43,3)	28,33 [13,41; 40,4]	10,988 – 70,326
100-1000	6 (20,0)	152,48 [131,55; 196,29]	121,096 – 222,284
>1000	0 (0)	-	-
Всего	30 (100,0)	13,44 [4,31; 46,86]	0,312 – 211,31

Таблица 10 – Количественные показатели anti-HBs (МЕ/л) у детей в возрасте 14-17 лет 11 мес., (n=32), n (%).

Уровень anti-HBs, МЕ/л	Количество детей n (%)	Концентрация anti-HBs, Ме [Q25; Q75]	CI 95%
<10	15 (46,9)	2,85 [0,79; 5,96]	0,035 – 9,402
10-100	14 (43,8)	30,62 [23,02; 40,92]	19,376 – 69,015
100-1000	3 (9,4)	172,03 [144,78; 177,31]	120,245 – 182,062
>1000	0 (0)	-	-
Всего	32 (100,0)	19,53 [3,19; 36,45]	0,078 – 174,406

В Таблице 11 представлены показатели уровня anti-HBs у детей разного возраста.

Таблица 11 – Сравнительные показатели значений в зависимости от возраста у детей 10-17 лет 11 мес. (n=62), n (%).

Уровень anti-HBs (МЕ/л)	Дети 10-13 лет 11 мес. (n=30)	Дети 14-17 лет 11 мес. (n=32)	Значение критерия	p-value
<10	11 (36,7%)	15 (46,9%)	0,310	0,578*
10-100	13 (43,3%)	14 (43,8%)	0,001	>0,999*
100-1000	6 (20,0%)	3 (9,4%)	2,383	0,294**
>1000	0 (0%)	0 (0%)	-	-

Примечание: * критерий Хи-квадрат Пирсона,** two-sided F-тест Фишера

Так, доля серонегативных лиц (уровни anti-HBs менее 10 МЕ/л) среди детей в группах 10–13 лет 11 мес. и 14-17 лет 11 мес. составила 36,7% и 46,9%, соответственно ($p=0,578$); низкие уровни anti-HBs (10-100 МЕ/л) определялись в 43,3% и 43,8% соответственно ($p>0,999$); доля лиц с высоким уровнем anti-HBs составила 20,0% и 9,4%, соответственно ($p=0,294$).

Обращает на себя внимание, что, не смотря на отсутствие статистически значимых различий, в группе более младших детей 10-13 лет 11 мес., доля детей с высоким протективным уровнем anti-HBs составляет 20%, в то время как в группе детей 14-17 лет 11 мес - 9,4%, что в 2 раза ниже и свидетельствует об угасании иммунного ответа с возрастом.

Как видно из данных таблиц, показатели уровней специфических anti-HBs статистически значимо не различались у детей разного возраста (Рисунок 15).

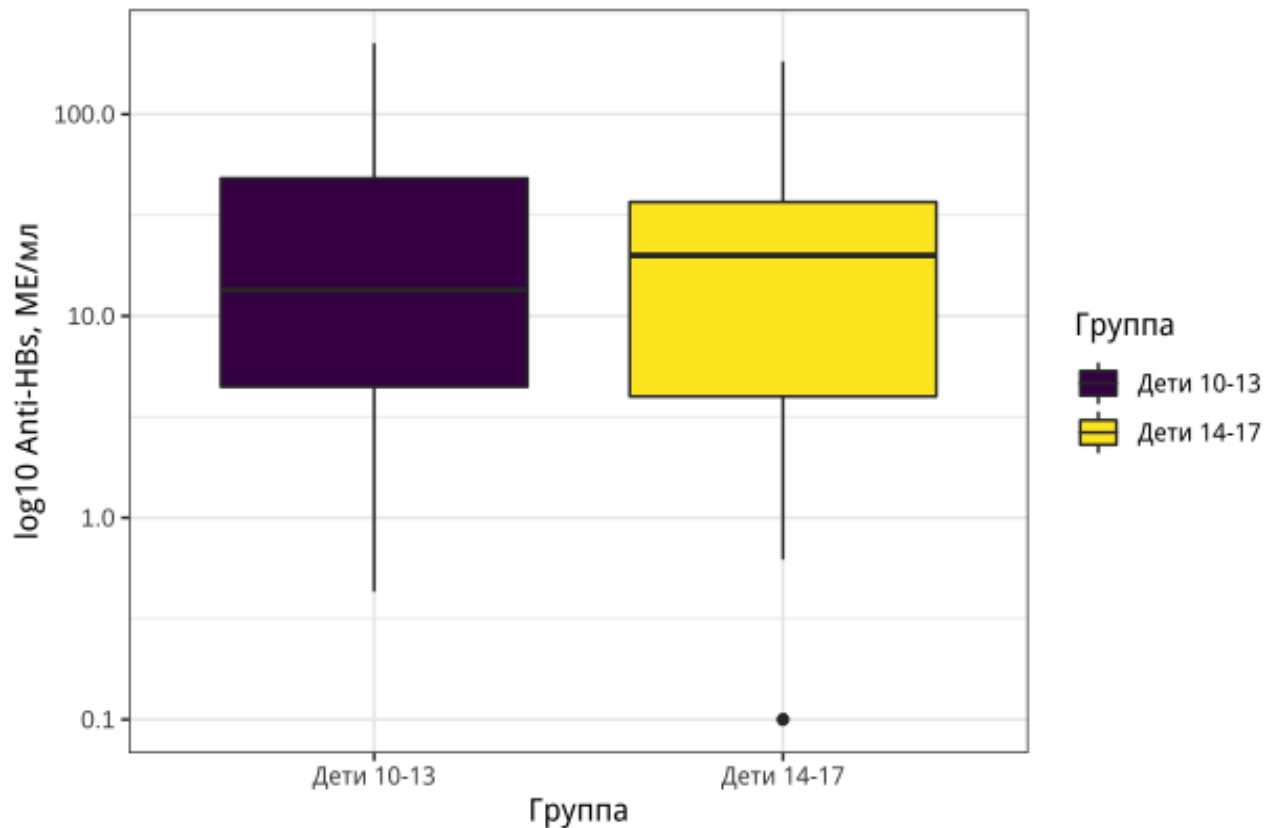


Рисунок 15 – Сравнительные показатели значений anti-HBs в зависимости от возраста у детей 10-17 лет 11 мес.

Анализ материала, представленного в Таблице 11 показывает, что доля серонегативных лиц (уровень anti-HBs менее 10 МЕ/л) с увеличением возраста ребенка, хотя и растет, но статистически значимо не увеличивается и составляет в возрасте 10-13 лет 11 мес 11 (36,7%), а в возрасте 14-17 лет 11 мес. – 15 (46,9%), $p=0,578$. На высоких значениях в сравниваемых возрастных группах детей сохраняется доля лиц с низким уровнем anti-HBs (10-100 МЕ/л) – 43,3% и 43,8%, соответственно. Доля детей с высоким протективным уровнем anti-HBs (100-1000 МЕ/л) в возрастной группе 14-17 лет 11 мес., хотя и ниже более чем в 2 раза в сравнении с группой детей в возрасте 10-13 лет 11 мес. – 9,4% и 20,0%, соответственно, но без статистически значимой разницы ($p=0,294$).

Таким образом, проведенное исследование показало, что через 10-13 лет 11 мес. после законченного курса вакцинации против ГВ на первом году жизни специфические anti-HBs не определялись в 36,7% случаев, через 14-17 лет 11 мес.

– в 46,9% случаев. У 43,3% и 43,8% детей соответственно уровень anti-HBs был низким (10-100 МЕ/л), что свидетельствует о высокой доле не защищенных от HBV-инфекции детей. Тем не менее, не было выявлено ни одного случая инфицирования ВГВ, включая группу детей с отягощенным парентеральным анамнезом.

Полученные результаты показывают объективную необходимость ревакцинации детей в возрасте 10 лет и старше. Еще более тревожным следует расценивать факт отсутствия детей с уровнем anti-HBs более 1000 МЕ/л, что позволяет с большой долей вероятности считать детей старше 10 лет группой высокого риска по HBV-инфицированию при поступлении в организм значительных доз HBV-вируса. Это особенно актуально для подростков, так как в пубертатный период риски инфицирования резко возрастают.

3.2 ИССЛЕДОВАНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СПЕЦИФИЧЕСКОГО ИММУНИТЕТА ПО HBV-ИНФЕКЦИИ У СТУДЕНТОВ-ДОНОРОВ

Исследование показателей специфического иммунитета по HBV-инфекции с динамическим наблюдением за сероконверсией HBsAg и количественным определением anti-HBs (МЕ/л) проводилось у 139 студентов-доноров в возрасте 18-22 лет, вакцинированных против гепатита В по стандартной схеме (0-1-6 месяцев) на первом году жизни в стандартной дозе рекомбинантной вакциной. Обследованные лица были разделены на 2 группы: в первую группу вошли студенты медицинских ВУЗов – 72 человека, студенты немедицинских ВУЗов – 67 человек. Все 139 студентов-доноров проводили исследования в ГБУЗ «Центр крови имени О.К. Гаврилова» ДЗМ [30, 31].

У всех студентов, независимо от отягощенного преморбидного фона, отсутствовали клиничко-лабораторные и инструментальные признаки поражения печени; в сыворотке крови отсутствовали конфирматорные серологические и молекулярно-генетические маркеры HBV-инфицирования - HBsAg и anti-HBcor, DNA HBV.

Результаты исследования на определение уровня anti-HBs в Таблице 12.

Таблица 12 – Количественные показатели anti-HBs (МЕ/л) у студентов-доноров в возрасте 18-22 лет, (n=139), n (%).

Уровень anti-HBs, МЕ/л	Абс (%)	Концентрация anti-HBs, Ме [Q25; Q75]	CI 95%
<10	60 (43,2)	2,29 [0,89; 5,18]	0 – 9,109
10-100	55 (39,6)	33,65 [19,16; 52,51]	10,241 – 85,194
100-1000	18 (12,9)	174,66 [130,8; 317,18]	108,343 – 785,879
>1000	6 (4,3)	1000 [1000; 2096,4]	1000 – 8544,056
Всего	139 (100,0)	14,99 [3,84; 60,7]	0 – 1000

Как видно из Таблицы 12, доля серонегативных лиц составила 43,2%. Удельный вес лиц с низким уровнем anti-HBs (10-100 МЕ/л) составил 39,6%, доля лиц с высоким титром антител (100-1000 МЕ/л) -12,9%, с очень высоким (>1000 МЕ/л) – 4,3%.

Практический интерес представляет сравнительный анализ показателей anti-HBs в группах студентов медицинских и не медицинских вузов (Таблицы 13 и 14, Рисунок 16).

Таблица 13 – Количественные показатели anti-HBs (МЕ/л) у студентов медицинских вузов в возрасте 18-22 лет, (n=72), n (%).

Уровень anti-HBs, МЕ/л	Абс (%)	Концентрация anti-HBs, Ме [Q25; Q75]	CI 95%
<10	37 (51,4)	2,66 [0,7; 5,16]	0 – 8,272
10-100	26 (36,1)	30,41 [17,71; 38,58]	11,24 – 74,74
100-1000	8 (11,1)	142,06 [129,64; 166,31]	107,67 – 273,543
>1000	1 (1,4)	1000 [1000; 1000]	1000 – 1000
Всего	72 (100,0)	8,28 [2,52; 34,14]	0 – 201,621

Таблица 14 – Количественные показатели anti-HBs (МЕ/л) у студентов не медицинских вузов в возрасте 18-22 лет, (n=67), n (%)

Уровень anti-HBs, МЕ/л	Абс (%)	Концентрация anti-HBs, Ме [Q25; Q75]	CI 95%
<10	23 (34,3)	1,81 [0,9; 4,88]	0 – 43,217
10-100	29 (43,3)	40,18 [25,39; 56,47]	10,19 – 86,437
100-1000	10 (14,9)	314,45 [199,29; 467,29]	115,211 – 807,569
>1000	5 (7,5)	1000 [1000; 2461,87]	1000 – 8717,833
Всего	67 (100,0)	34,98 [4,88; 84,28]	0,026 – 1511,654

При анализе показателей anti-HBs в группах студентов медицинских и не медицинских вузов установлено, что доля серонегативных лиц среди студентов медицинских вузов составила половину всех обследованных (37 человек – 51,4%), что достоверно выше, чем в группе студентов не медицинских вузов (23 человека – 34,3%; $p < 0,05$); низкий титр (10-100 МЕ/л) специфических антител определялся у 26/36,1% и 29/43,3%, соответственно; высокий титр (100-1000 МЕ/л) – у 8/11,1% и 10/14,9%, соответственно; очень высокий (>1000 МЕ/л) – у 1/1,4% и 5/7,5%, человек, соответственно

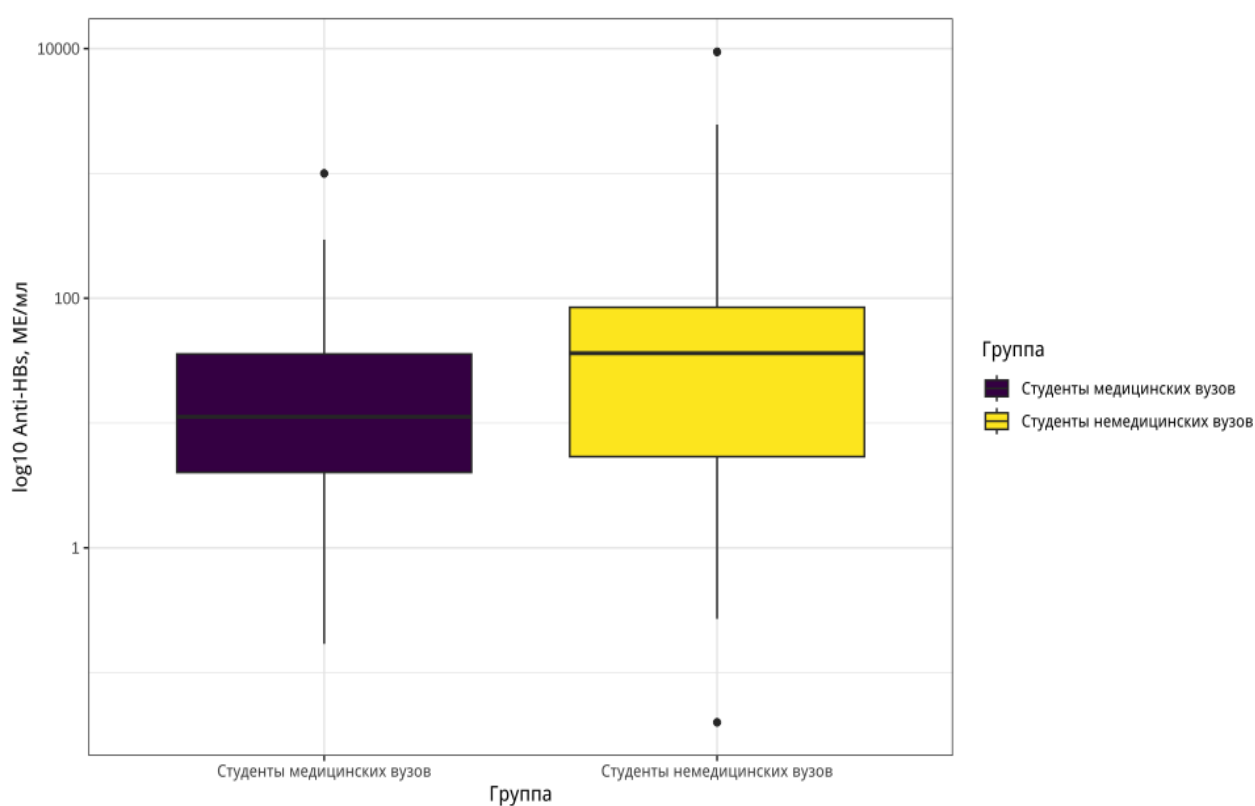


Рисунок 16 – Количественные показатели anti-HBs (МЕ/л) у студентов медицинских и не медицинских вузов в возрасте 18-22 лет, (n=67)

Анализ anti-HBs показал наличие статистической значимости у студентов медицинских и не медицинских вузов в возрасте 18-22 лет, в анамнезе у которых документально подтвержденная 3-кратная иммунизация против гепатита В по стандартной схеме на первом году жизни (8,28 [2,52; 34,14] vs 34,98 [4,88; 84,28], $p=0.01$).

Приведенные данные показывают, что у студентов медицинских вузов, в сравнении со студентами немедицинских вузов, поствакцинальный иммунитет имел более низкие значения, что отражает высокий тренд истощаемости anti-HBs антител.

Таким образом, можно сделать вывод, через 18-22 года после законченного курса вакцинации против гепатита В по стандартной схеме на первом году жизни что лишь в половине случаев (56,8%) определялись показатели сероконверсии HBsAg - anti-HBs.

Выявлено, что у 43,2% студентов-доноров не определялись специфические anti-HBs (<10 МЕ/л). Особенно высока была доля серонегативных лиц среди студентов-доноров медицинских вузов, по сравнению со студентами других вузов (51,4% против 34,3%). Это позволяет отнести их к группе наиболее высокого риска по HBV-инфицированию, в том числе и по характеру профессиональной деятельности, и обосновывает первоочередную бустерную иммунизацию в отдаленном периоде.

3.3 ИССЛЕДОВАНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СПЕЦИФИЧЕСКОГО ИММУНИТЕТА ПО HBV-ИНФЕКЦИИ У СЕРОНЕГАТИВНЫХ СТУДЕНТОВ ПОСЛЕ ОДНОКРАТНОЙ БУСТЕРНОЙ ИММУНИЗАЦИИ РЕКОМБИНАНТНОЙ ВАКЦИНОЙ

На втором этапе исследования у 20 из 60 серонегативных (уровень anti-HBs <10 МЕ/л) студентов-доноров при добровольном информированном согласии проведена ревакцинация рекомбинантной генно-инженерной вакциной против гепатита В «Регевак» в дозе 20 мкг (1 мл) после предварительного осмотра и комплексной оценки состояния здоровья. Препарат вводили однократно внутримышечно в область дельтовидной мышцы.

Через 1 месяц после введения бустерной дозы (ревакцинации) рекомбинантной вакцины «Регевак» был произведен забор крови на определение уровня anti-HBs. Исследование образцов крови проводилось в ГБУЗ «Центр крови им. О.К. Гаврилова» ДЗМ

Результаты проведенного исследования на определение уровня anti-HBs представлены в Таблице 16, Рисунок 17.

Таблица 16 – Уровень anti-HBs у студентов-доноров через 1 месяц после введения бустерной дозы (ревакцинации) рекомбинантной вакцины «Регевак» (n=20)

Уровень anti-HBs, МЕ/л	Абс (%)	Концентрация anti-HBs, Ме [Q25; Q75]	CI 95%
<10	3 (15)	6,67 [6,55; 8,32]	6,442 – 9,815
10-100	4 (20)	37,24 [21,45; 61,98]	18,66 – 88,935
100-1000	6 (30)	216,9 [143,73; 403,94]	131,751 – 926,676
>1000	7 (35)	3235,6 [2433,9; 4648]	1781,19 – 7861,05
Всего	20 (100)	216,9 [44,62; 2418,05]	6,544 – 7104,125

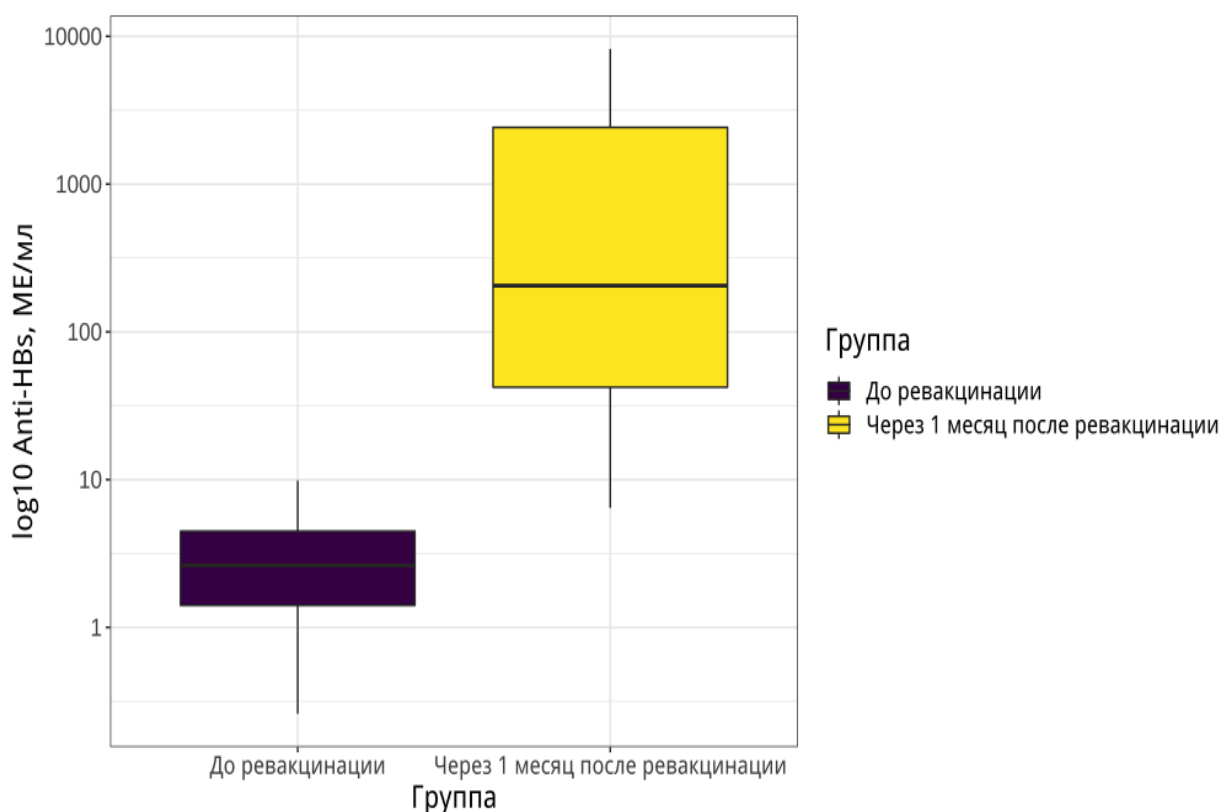


Рисунок 17 – Количественные показатели anti-HBs (МЕ/л) у студентов-доноров медицинских вузов через 1 месяц после введения бустерной дозы (ревакцинации) рекомбинантной вакцины «Регевак» (n=20)

Уровень anti-HBs через 1 месяц после ревакцинации против гепатита В у 3-х из 20 человек (15%) был по-прежнему крайне низким (<10 МЕ/л) (Рисунок 17); низкий уровень антител (10-100) выявлялся в 20% случаях; высокие и очень высокие значения anti-HBs антител - в 30% и 35% соответственно. Обращает особое внимание незначительная доля лиц с протективным уровнем значения anti-HBs после введения бустерной дозы (ревакцинации) рекомбинантной вакцины «Регевак» - всего 65%.

В тоже время по результатам статистического анализа уровня anti-HBs через 1 месяц после ревакцинации и до ревакцинации была продемонстрирована статистически значимая разница в значениях показателя: через 1 месяц после ревакцинации уровень антител был значительно выше, чем до ревакцинации – $1.94 [1.16; 4.36]$ vs $217.0 [44.6; 2418]$, $p\text{-value} < 0.001$.

Через 3 месяца после ревакцинации против гепатита В вакциной «Регевак» был повторно изучен уровень anti-HBs (Таблица 17).

Таблица 17 – Уровень anti-HBs у студентов-доноров через 3 месяца после ревакцинации против гепатита В вакциной «Регевак» (n=3)

Пациент	Исходный уровень anti-HBs (МЕ/л) через 18-22 года после вакцинации	Уровень anti-HBs (МЕ/л) через 1 месяц после ревакцинации	Уровень anti-HBs (МЕ/л) через 3 месяца после ревакцинации
№ 1	1,77	9,98	17,51
№ 2	0	6,43	28,72
№ 3	4,31	6,67	6,19

Как видно из данных таблицы, через 3 месяца после ревакцинации против гепатита В уровень anti-HBs у 2-х студентов – доноров определялся на низких значениях, а у одного студента-донора был на уровне не определяемых значений (<10 МЕ/л). Таким образом, на фоне ревакцинации к 3-му месяцу прослеживается тенденция к увеличению уровня анти anti-HBs (статистической значимости не было получено в связи с небольшим количеством пациентов).

Таким образом, ревакцинация в отдаленном периоде (18 лет и более) серонегативных лиц, вакцинированных против гепатита В на первом году жизни по стандартной схеме привела к выработке протективного уровня специфических anti-HBs в 95% случаев и не имела реакций и осложнений/ нежелательных явлений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проводимая в нашей стране с 1997 года массовая иммунизация против гепатита В детей на первом году жизни согласно Национальному календарю профилактических прививок показала выраженный эпидемиологический, профилактический и социальный эффекты на уровне всей популяции в целом. По данным Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, доля острого вирусного гепатита В (ОГВ) в структуре острых вирусных гепатитов снизилась с 16% до 13% в 2012 г. и 2021 г. соответственно. Заболеваемость острым гепатитом В за период с 2010 по 2021 г. снизилась в 7,2 раза (с 2,22 до 0,31 на 100 тыс. населения). Среди детей до 17 лет в 2021 г. зарегистрировано всего 13 случаев ОГВ (0,04 на 100 тыс. населения) (Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году»: Государственный доклад. М.: Федеральная служба в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2021).

Вместе с тем HBV-инфекция до настоящего времени не стала управляемой и представляет серьезную проблему здравоохранения. Так, продолжает регистрироваться высокий уровень заболеваемости хроническими формами вирусных гепатитов, при этом доля хронического гепатита В (ХГВ) снизилась лишь с 38,0% до 21,36% в 1999 г. и 2020 г. соответственно (Ющук Н.Д., 2019; Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году»: Государственный доклад. М.: Федеральная служба в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2021). Это отражает тот факт, что темпы снижения ХГВ крайне низкие, инцидентность и показатели превалентности стабилизировались и не имеют тенденции к снижению вследствие трудности элиминации HBV. Между тем, у врачей наблюдается снижение клинической и эпидемиологической настороженности в отношении HBV-инфекции, особенно в первичном звене здравоохранения, что привело к учащению случаев диагностики болезни на

поздних стадиях с формированием продвинутых форм фиброза печени. Вызывает также тревогу подростки — студенты медицинских колледжей как группа высокого профессионального риска HBV-инфицирования (Брико Н.И., 2017; Stefanati A., 2019). Указанные факты показывают, что в современных условиях самым приоритетным направлением становится иммунизация детей с периода новорожденности на протяжении всего периода детства, оценка ее эффективности и на основе этого разработка оптимизации вакцинации против гепатита В у детей, подростков и взрослых.

В настоящее время основным показателем защищенности организма от инфицирования ВГВ после проведения иммунопрофилактики является уровень поствакцинальных антител класса IgG к HBsAg (анти-HBs), который можно определить с помощью серологических тестов. Наличие анти-HBs в концентрации 10 мМЕ/мл и выше через 1-3 месяца после введения последней дозы серии первичной вакцинации рассматривается в качестве маркера защитного действия вакцины [127].

Целью нашей работы было: обосновать необходимость дифференцированного подхода к стратегии ревакцинации против гепатита В детей в возрасте до 18 лет и старше по мониторингу уровня anti-HBs.

При выполнении данной работы были поставлены следующие задачи:

- изучить частоту выявления маркеров HBV-инфицирования (HBsAg, anti-HBcor IgM и anti-HBcor IgG) через 10-17 и 18-22 года после законченного курса иммунизации против гепатита В на первом году жизни по стандартной схеме у лиц, рожденных от HBV-негативных матерей;
- определить количественно уровень Ab-HBs IgG во взаимосвязи с маркерами HBV-инфицирования через 10-17 лет 11 мес. после законченного курса вакцинации против гепатита В и оценить продолжительность эффективности иммунизации в отдаленном периоде;
- определить количественно Ab-HBs IgG во взаимосвязи с маркерами HBV-инфицирования через 18-22 года после законченного курса вакцинации против гепатита В на первом году жизни, в том числе у студентов медицинских вузов;

- оценить показатели специфического иммунитета после проведения ревакцинации против гепатита В у лиц, имеющих в отдаленном периоде уровень Ab-HBs ниже протективного.

Для решения поставленных задач нами было обследовано 201 человек в возрасте 10-22 лет, вакцинированные против гепатита В по стандартной схеме (0-1-6 месяцев) на первом году жизни в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок (Приказ МЗ РФ от 6 декабря 2021 г. N 1122н), в стандартной дозе (10 мкг рекомбинантного HBsAg) монокомпонентной рекомбинантной вакциной.

Обследованные лица были разделены на 2 группы: в первую группу вошли 62 ребенка в возрасте 10-17 лет 11 мес., в т.ч. с 10 до 13 лет 11 мес. (30) и с 14 до 17 лет 11 мес. (32).

Все 62 ребенка наблюдались в отделении микрохирургии глаза ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница» Департамента здравоохранения города Москвы с заболеваниями или травматическим повреждением глаз (60/96,8%), а также с сопутствующими заболеваниями. Среди болезней глаза и его придаточного аппарата чаще диагностирована миопия – 20 (46,5%), склеры, роговицы, радужной оболочки и цилиарного тела – 17 (39,5%), травма глаза – 17 (39,5%), болезни век, слезных путей, глазницы – 8 (18,6%), болезни сосудистой оболочки и сетчатки – 4 (9,3%), гиперметропия – 3 (4,8%), инородное тело роговицы – 3 (4,8%), химический ожог роговицы и конъюнктивального мешка – 3 (4,8%), глаукома – 1 (2,3%), болезни зрительного нерва и зрительных путей – 1 (2,3%), другие болезни глаза и его придаточного аппарата – 1 (2,3%).

У 35 (56,5%) детей, наблюдавшихся по поводу болезни или травмы глаз, выявлены сопутствующие заболевания. Чаще всего отмечаются болезни кожи и подкожной клетчатки (атопический дерматит, крапивница) – 9 (4,5%), болезни органов дыхания (поллиноз, гайморит) – 6 (9,7%), болезни органов пищеварения (функциональные нарушения кишечника) – 5 (8,1%), врожденные аномалии (пороки развития), деформации, хромосомные нарушения (врожденный порок

сердца, воронкообразная грудная клетка) – 4 (6,5%), закрытая черепно-мозговая травма (сотрясение головного мозга – 4 (6,5%), нервной системы (вегетососудистая дистония) – 3 (4,8%), заболевания костно-мышечной системы (сколиоз) – 2 (3,2%), болезни мочеполовой системы (нейрогенный мочевой пузырь, гидронефроз) – 2 (3,2%).

Во вторую группу вошли студенты вузов (доноры) в возрасте 18-22 лет – 139 человек, из них немедицинских ВУЗов – 67, медицинских – 72 человека. Среди обследованных 139 студентов-доноров 68 (48,9%) были здоровы, 71 (51,1%) имеют хронические заболевания. Было выявлено, что чаще всего отмечаются болезни глаза (миопия) – 55 (39,6%), болезни органов дыхания (бронхиальная астма, поллиноз) – 14 (10,1%), болезни кожи и подкожной клетчатки (атопический дерматит, крапивница) – 6 (4,3%), болезни органов пищеварения (хронический гастрит) – 4 (2,9%), болезни мочеполовой системы (удвоение лоханочной системы, пиелонефрит, пузырно-мочеточниковый рефлюкс) – 3 (2,2%), болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (сколиоз) – 1 (0,7%).

Из 201 человека (дети и взрослые) у 59 (29,3%) имел место отягощенный парентеральный анамнез, в том числе в половине случаев у детей (31/50%) и у одной пятой взрослых (28/20,1%).

Лабораторное обследование выполнено у 201 человека на базе ГБУЗ «Центр крови имени О.К. Гаврилова» Департамента здравоохранения города Москвы. Всем участникам проводили следующие исследования: клинический анализ крови; биохимический анализ крови (с определением АЛТ); молекулярно-генетическими методами (ПЦР) или амплификация, опосредованная транскрипцией (ТМА) исследовали маркеры HBV (DNA), HCV(RNA), HIV-1/2(RNA); методом ИХЛА на анализаторе ARCHITECT 2000 определяли: Ag/Ab к HIV-1/2, HBsAg, суммарные антитела anti-HCV, anti-HBcore и к *Treponema Pallidum*. Для оценки протективного уровня антител исследовали anti-HBs IgG количественным методом; Lues –RPR.

У всех участников исследования осуществляли забор крови из вены в

количестве 8,5 мл в пробирку с разделительным гелем для сыворотки крови. Исследование проводилось в «Центр крови имени О.К. Гаврилова» Департамента здравоохранения города Москвы. В лаборатории образцы крови проходили пробоподготовку, регистрировались в лабораторно-информационной системе (ЛИС), центрифугировались при 4000 оборотов 10 минут. Далее образцы крови тестировали в анализаторе ARCHITECT 2000. Полученные результаты отправляли в лабораторно-информационную систему.

Первой задачей исследования было изучить частоту выявления маркеров HBV-инфицирования (HBsAg, anti-HBcor IgM и anti-HBcor IgG) через 10-17 и 18-22 года после законченного курса иммунизации против гепатита В на первом году жизни по стандартной схеме у лиц, рожденных от HBV-негативных матерей.

Исследования показали, что у всех детей 10-17 лет 11 мес. (I группа, 62 человека) независимо от отягощенного преморбидного фона, отсутствовали клинико-лабораторные и инструментальные признаки поражения печени; в сыворотке крови отсутствовали подтверждающие серологические и молекулярно-генетические маркеры HBV-инфицирования - HBsAg и anti-HBcor, DNA HBV.

Среди всех студентов-доноров 18-22 лет, имеющих в анамнезе трехкратную иммунизацию против гепатита В по стандартной схеме на первом году жизни, независимо от отягощенного преморбидного фона, отсутствовали клинико-лабораторные и инструментальные признаки поражения печени; в сыворотке крови отсутствовали подтверждающие серологические и молекулярно-генетические маркеры HBV-инфицирования - HBsAg и anti-HBcor, DNA HBV.

Следующей задачей нашего исследования было определить количественно Ab-HBs IgG во взаимосвязи с маркерами HBV-инфицирования через 10-17 лет 11 мес. после законченного курса вакцинации против гепатита В на первом году жизни и оценить продолжительность эффективности иммунизации в отдаленном периоде.

По результатам статистического анализа был показан высокий удельный вес детей ($53 \text{ из } 62 = 85,5\%$), имеющих показатели anti-HBs на низком и неопределяемом уровнях. При суммарной оценке серологических и молекулярно-

биологических результатов установлено, что после трехкратной иммунизации против гепатита В по стандартной схеме на первом году жизни, из 62 детей в возрасте 10-17 лет 11 мес. доля серонегативных составила 26/42,0%. Низкие уровни антител (10-100 МЕ/л) определялись в 27/43,5% случаях, высокие (100-1000 МЕ/л) - в 9/14,5% случаях. Ни у одного ребенка не определялся уровень антител, превышающий значение >1000 МЕ/л.

Анализ полученных результатов выявил, что показатели уровней специфических anti-HBs статистически значимо не различались у детей разного возраста. Так, доля серонегативных лиц (уровни anti-HBs менее 10 МЕ/л) среди детей в возрасте 10–13 лет 11 мес. и 14-17 лет 11 мес. составила 36,7% и 46,9%, соответственно ($p=0,578$); низкие уровни anti-HBs (10-100 МЕ/л) определялись в 43,3% и 43,8% соответственно ($p>0,999$); доля лиц с высоким уровнем anti-HBs составила 20,0% и 9,4%, соответственно ($p=0,294$).

Таким образом, проведенные исследования свидетельствуют о значительной доле серонегативных детей и лиц молодого возраста, вакцинированных против ГВ по стандартной схеме (0-1-6 месяцев) на первом году жизни в соответствии с НКПП, в стандартной дозе (10 мкг HBsAg). До настоящего времени факторы, влияющие на недостаточную эффективность иммунизации, до конца не ясны. Высказывается предположение, что в исходе взаимодействия макроорганизма с вакцинным препаратом особую значимость имеют генетические особенности хозяина, поскольку система главного комплекса гистосовместимости HLA играет одну из ведущих ролей в генетическом контроле иммунного ответа в норме и при патологии. Имеется значительное количество исследований, в которых показана зависимость силы иммунного ответа от генотипа HLA, имеющего решающее значение для презентации антигена и межклеточных иммунных взаимодействий [52, 114, 127].

Полученные результаты показывают объективную необходимость ревакцинации детей в возрасте 10 лет и старше. Еще более тревожным следует расценивать факт отсутствия детей с уровнем anti-HBs более 1000 МЕ/л, что позволяет с большой долей вероятности считать детей старше 10 лет группой

высокого риска по HBV-инфицированию при поступлении в организм значительных доз HBV-вируса. Это особенно актуально для подростков, так как в пубертатный период риски инфицирования резко возрастают.

Иммунопрофилактику ГВ осуществляют в двух направлениях: вакцинация новорожденных и детей раннего возраста в рамках Национального календаря профилактических прививок и вакцинация лиц, не привитых в детском возрасте, прежде всего из групп повышенного риска инфицирования [5, 7, 8, 29]. К последним могут быть отнесены лица молодого возраста, являющиеся группой высокого социального риска, в связи с употреблением психоактивных веществ, выполнением татуировок и пирсинга, ранним началом сексуальных отношений, ЛГБТ-ориентацией, что составляет наибольшую долю среди установленных причин инфицирования ВГВ [30, 37].

Также задачей нашего исследования было определить количественно Ab–HBs IgG во взаимосвязи с маркерами HBV-инфицирования через 18-22 года после законченного курса вакцинации против гепатита В на первом году жизни, в том числе у студентов медицинских вузов.

При анализе серологических и молекулярно-биологических результатов у студентов-доноров в возрасте 18-22 года (II группа, n=139) выявлено, что лишь в половине случаев (56,8%) определялись показатели сероконверсии HBsAg - anti-HBs. Из них удельный вес лиц с низким уровнем anti-HBs (10-100 МЕ/л) составил 39,6%, доля лиц с высоким титром антител (100-1000 МЕ/л) -12,9%, с очень высоким (>1000 МЕ/л) – 4,3%.

Практический интерес представляло провести сравнительный анализ показателей anti-HBs в группах студентов медицинских и не медицинских вузов.

Установлено, что доля серонегативных лиц среди студентов медицинских вузов составила половину всех обследованных (37 человек – 51,4%), что достоверно выше, чем в группе студентов не медицинских вузов (23 человека – 34,3%; $p<0,05$). Разница в других титрах отсутствовала: низкий титр (10-100 МЕ/л) специфических антител определялся у 26/36,1% и 29/43,3%, соответственно; высокий титр (100-1000 МЕ/л) – у 8/11,1% и 10/14,9%,

соответственно; очень высокий (>1000 МЕ/л) – у 1/1,4% и 5/7,5%, соответственно.

Известно, что активная иммунизация не обеспечивает развития у всех прививаемых лиц одинаковой степени восприимчивости. Существуют группы детей и взрослых, которые в силу тех или иных обстоятельств (индивидуальные особенности иммунного ответа, длительный прием цитостатиков, первичный иммунодефицит и др.) не способны к полноценной выработке антител. В таких условиях, когда существующие вакцины гепатита В обеспечивают менее, чем 100%-ю сероконверсию, остро возникает вопрос о дополнительных вакцинных дозах. Это отражено в соответствующих рекомендациях для групп риска по проведению вакцинации против гепатита В. В этой проблеме особое место занимают медицинские работники, большинство которых в нашей стране были привиты в детстве. С течением времени титры поствакцинальных антител снижаются, у значительного процента привитых они снижаются ниже протективного уровня, повышая риск инфицирования (особенно массивного) при контактах с носителями HBsAg. Полученные результаты позволяют отнести студентов медицинских ВУЗов к группе наиболее высокого риска по HBV-инфицированию, в том числе и по характеру профессиональной деятельности, что обосновывает первоочередную бустерную иммунизацию в отдаленном периоде. Остается открытым вопрос о сроках проведения ревакцинации студентам-медикам, а также о коллективном проведении вакцинации или индивидуальном подходе к бустеризации. Несомненно, что для студентов-медиков предпочтительным является первый вариант при поступлении в медицинский ВУЗ. Тот факт, что среди студентов-медиков через 18-22 года после законченного курса вакцинации на первом году жизни более половины оказались серонегативными, говорит о необходимости проведения им ревакцинации без предварительного исследования исходных титров антител.

Вопрос о том, в каком возрасте начинается существенное снижение поствакцинальных титров анти-HBs, также остается открытым. Полученные в ходе исследования результаты свидетельствуют о снижении антител ниже протективного уровня через 10 и более лет после трехкратной вакцинации на

первом году жизни у детей и студентов-доноров. Есть данные, свидетельствующие о том, что частые респираторные заболевания, аллергические заболевания могут влиять на формирование иммунного ответа у детей: через год после законченного курса иммунизации против гепатита В доля серонегативных составила 38,1-40,0% [28, 56]. Было высказано предположение, что вакцинация против гепатита В оказывает влияние на продукцию цитокинов у здоровых детей: выявлено последовательное повышение уровня IL-1a и γ -IFN. Подобное повышение цитокиновой активности отсутствовало у детей с иммунологически измененной реактивностью, чем, возможно, и определялось запаздывание в нарастании синтеза anti-HBs и более низкий поствакцинальный ответ.

Наличие высокого удельного веса лиц с отсутствием антител среди студентов-доноров после законченного курса иммунизации на первом году жизни послужило основанием для введения им бустерной дозы вакцины. Таким образом, **следующей задачей нашего исследования** было оценить показатели специфического иммунитета после проведения ревакцинации против гепатита В у лиц, имеющих в отдаленном периоде уровень Ab-HBs ниже протективного.

У 20 из 60 серонегативных (anti-HBs <10 МЕ/л) студентов-доноров при добровольном информированном согласии была проведена ревакцинация рекомбинантной генно-инженерной вакциной против гепатита В «Регевак» в стандартной возрастной дозе 20 мкг (1 мл). После предварительного осмотра и комплексной оценки состояния здоровья препарат вводили однократно внутримышечно в область дельтовидной мышцы.

Бустерная иммунизация (ревакцинация) серонегативных студентов-доноров, в анамнезе у которых документально подтвержденная 3-кратная иммунизация против гепатита В по стандартной схеме в стандартной дозе на первом году жизни в соответствии с НКПП, показала, что через 1 месяц высокий иммунный ответ определялся в 30%, а очень высокий – в 35% случаев. В 15% случаев (3 студента) уровень антител по-прежнему определялся ниже протективных значений (<10 МЕ/л). Через 3 месяца после введения бустерной дозы у 2-х из трех человек появились антитела в протективных значениях.

Следовательно, на фоне ревакцинации к 3-му месяцу прослеживается тенденция к увеличению уровня anti-HBs.

Таким образом, защитный иммунный ответ после ревакцинации через 18-22 года после законченного курса вакцинации, проведенного на первом году жизни по стандартной схеме, выработался в 95% случаев. Введение дополнительной дозы иммунизирующего антигена в виде рекомбинантной вакцины «Регевак» студентам-донорам, в анамнезе у которых была документально подтвержденная 3-кратная иммунизация против гепатита В по стандартной схеме в стандартной дозе на первом году жизни в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок, приводит к выраженному бустерному эффекту при полном отсутствии побочных реакций и осложнений. Данный факт обосновывает необходимость введения бустерной дозы рекомбинантной вакцины через 10 и более лет лицам, вакцинированным против гепатита В на первом году жизни по стандартной схеме, без предварительного исследования исходных титров специфических антител. Студенты-доноры медицинских ВУЗов относятся к группе высокого риска по HBV-инфицированию, в том числе и по характеру профессиональной деятельности, что обосновывают первоочередную бустерную иммунизацию в отдаленном периоде.

ВЫВОДЫ

1. Через 10-17 и 18-22 года после законченного курса иммунизации против гепатита В на первом году жизни по стандартной схеме у лиц, рожденных от HBV-негативных матерей, маркеры HBV-инфекции (HBsAg, anti-HBcor IgM и anti-HBcor IgG) отсутствуют, что показывает долгосрочную эффективность иммунизации при наличии парентеральных вмешательств, не зависимо от их объема, частоты и характера.

2. Через 10-13 лет 11 мес. после законченного курса вакцинации против ГВ на первом году жизни специфические anti-HBs не определялись в 36,7% случаев, через 14-17 лет 11 мес. – в 46,9% случаев. У 43,3% и 43,8% детей соответственно уровень anti-HBs был низким (10-100 МЕ/л), что свидетельствует о высокой доле не защищенных от HBV-инфекции детей.

3. Через 18-22 года после законченного курса вакцинации против гепатита В по стандартной схеме на первом году жизни доля серонегативных лиц (<10 МЕ/мл) составила 43,2%. Доля лиц с низким уровнем anti-HBs (10-100 МЕ/л) составила 39,6%, с высоким (100-1000 МЕ/л) - 12,9%, с очень высоким (>1000 МЕ/л) – 4,3%. Доля серонегативных лиц среди студентов медицинских вузов была статистически значимо выше по сравнению со студентами не медицинских вузов (51,4% против 34,3%, $p < 0,05$).

4. Ревакцинация в отдаленном периоде (18 лет и более) серонегативных лиц, вакцинированных против гепатита В на первом году жизни в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок, привела к выработке протективного уровня специфических anti-HBs в 95% случаев и не имела реакций и осложнений/ нежелательных явлений.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Лицам, вакцинированным против гепатита В на первом году жизни по стандартной схеме, показано введение бустерной дозы рекомбинантной вакцины через 10 и более лет, без предварительного исследования исходных титров специфических антител.

2. Первоочередная бустерная иммунизация в отдаленном периоде показана студентам-донорам медицинских ВУЗов, которые относятся к группе высокого риска по HBV-инфицированию, в том числе и по характеру профессиональной деятельности.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

1. Полученные данные помогут в дальнейшем изучении проблемы иммунизации населения против гепатита В и разработки новых путей оптимизации стратегии вакцинации.
2. Дальнейшее наблюдение за вакцинированными против гепатита В на первом году жизни через 10 и более лет с определением титров антител будет способствовать включению ревакцинации в Национальный календарь профилактических прививок.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВГВ- вирусный гепатит В

ВИЧ- вирус иммунодефицита человека

ВОЗ- Всемирная организация здравоохранения

ГВ- гепатит В

ДНК- дезоксирибонуклеиновая кислота

ИДС- иммунодефицитные состояния

ИХЛА- иммунохемолюминисцентный анализ

ЛИС- лабораторно-информационная система

НКПП - Национальный календарь профилактических прививок

ОГВ- острый гепатит В

ПЦР- полимеразная цепная реакция

ТМА- транскрипционная амплификация

ХВГВ- хронический вирусный гепатит В

Anti-HBcor IgM, IgG- специфические иммуноглобулины к ядерному антигену вирусного гепатита В класса М, G.

Anti-HBs- антитела к поверхностному антигену вирусного гепатита В

Anti-HCV- антитела к антигенам вируса гепатита С

DNA-дезоксирибонуклеиновая кислота

HBsAg- поверхностный антиген вируса гепатита В

HBV- вирусный гепатит В

HCV- вирусный гепатит С

HIV- вирус иммунодефицита человека

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авдеева Ж. И. Анализ механизмов развития иммунного ответа при инфицировании вирусом гепатита В и способы повышения эффективности вакцинации. / Ж. И. Авдеева, Н. А. Алпатова, С. Л. Лысикова // Иммунология. – 2021. – Т. 42. – № 4. – С. 403-414.
2. Акимкин В. Г. Эпидемиологическая и иммунологическая эффективность вакцинации медицинских работников против гепатита В. / В. Г. Акимкин, Т. А. Семенов. // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2017. Т – 16. – № 4. – С. 52-57.
3. Алпатова Н. А. Иммунный ответ при иммунизации противовирусными вакцинами. / Н. А. Алпатова, Ж. И. Авдеева, Л. А. Гайдерова, С. Л. Лысикова // БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. – 2020. Т. 20. – № 1. – С. 21-29.
4. Алсалих Н. Д. Распространенность серологических маркеров вирусных гепатитов среди трудовых мигрантов, прибывающих в Российскую Федерацию. / Н. Д. Алсалих, Д. А. Сычев, И. А. Потемкин // Журнал инфектологии. – 2017. Т. 9. № 2. – С. 80-85.
5. Барамзина С. В. Влияние вакцинопрофилактики гепатита В у взрослых на частоту развития хронических форм HBV-инфекции и неблагоприятных исходов. / С. В. Барамзина, Л. А. Бондаренко // Материалы VII Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням с международным участием. – 2015. – С. 32.
6. Баженов А. И. Выявление антител к мутантным формам HBsAg у лиц, иммунизированных против гепатита В вакцинами разных субтипов. / А. И. Баженов, Д. А. Эльгорт, А. А. Фельдшера // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2011. – Т. 60. – № 5. – С. 49-53.
7. Баранов И. И. Профилактика и лечение гриппа и ОРВИ у беременных / И. И. Баранов, В. В. Малиновская, Е. Н. Выжлова, Т. А. Семенов // Лечащий Врач. – 2023. – Т. 26. – № 2. – С. – 78-84.

8. Бочарова И. И. Профилактика ОРВИ у новорожденных детей и их матерей в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции / И. И. Бочарова, Н. В. Зароченцева, А. Н. Аксёнов, В. В. Малиновская, Е. Н. Выжлова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2021. – Т.20. - №2. – С. 66-74.
9. Брико Н. И. Иммунопрофилактика инфекционных болезней в РФ: состояние и перспективы совершенствования. / Н. И. Брико, И. В. Фельдблюм // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2017. – Т. 93. – № 2. – С. 4-9.
10. Высоцкая В. С. Влияние вакцинации на эпидемический процесс вирусного гепатита В в Республике Беларусь. / В. С. Высоцкая, А. Н. Волченко, Н. Д. Коломиец, О. Н. Романова// Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2019. – Т. 18. – № 1. – С. 26-33.
11. Высоцкая В. С. Некоторые результаты изучения эффективности вакцинации против гепатита В в республике Беларусь. / В. С. Высоцкая, Н. Д. Коломиец, И. Н. Глинская // Клиническая инфектология и паразитология. – 2022. Т. 11. – № 1. – С. 60-66.
12. Гепатит В. Информационный бюллетень ВОЗ. – 2017.
13. Горячева Л. Г. Вирусные гепатиты у детей: состояние и перспективы решения проблемы. / Л. Г. Горячева, Н. Д. Венцловайте, В. А. Грешнякова // Детские инфекции. – 2021. – Т. 20. – № 4. – С. 99-107.
14. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году»: Государственный доклад. М.: Федеральная служба в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. – 2021. – С. 256.
15. Гражданцева А. А. Изучение показателей иммунитета при вакцинации против гепатита В. / А. А. Гражданцева, О. В. Носарева, А. Е. Нестеров, Г. Ф. Сиволобова, Л. И. Локтева // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2008. – Т.42. - № 5. – С. 40-46.
16. Громакина Е. В. Открытая травма глаза у детей: эпидемиология, предикторы неблагоприятного течения и исхода. / Е. В. Громакина, К. М. Саиджамолов, В. Г. Мозес, Н. В. Тюнина, К. Б. Мозес // Фундаментальная и

клиническая медицина. – 2021. – Т. 6. – № 4. – С. 132-141.

17. Дмитриева Т. Г. Изучение напряженности поствакцинального иммунитета против гепатита В у детей и подростков республики Саха (Якутия). / Т. Г. Дмитриева, О. А. Острелина // Детская медицина северо-запада. – 2018. – Т. 7. – № 1. – С. 106.

18. Дроздова Е. А. Особенности тупой травмы глазного яблока в детском возрасте. / Е. А. Дроздова, Н. М. Марачева, С. Л. Зотова, Р. Р. Зарипова // Отражение. – 2018. – Т. 6. – № 1. – С. 91-95.

19. Еремеева Ж. Г. Профилактика гемотрансмиссивных инфекций в республиканском центре крови МЗ Республики Татарстан / Ж. Г. Еремеева, Р. Г. Тураева, Л. М. Зорина, Н. М. Хакимов, Н. О. Зверскова // Медицинский альманах. – 2017. – № 3. – С. 157.

20. Еремеева, Ж. Г. Анализ эффективности специфической профилактики гепатита В в группе риска / Ж. Г. Еремеева, В. Х. Фазылов, Э. Р. Манапова, Ф. М. Якупова // Эпидемиология и инфекционные болезни – 2019. – № 3. – С. 39–46.

21. Зиатдинов В. Б. Иммунизация против вирусного гепатита В как основной фактор предупреждения заболевания. / В. Б. Зиатдинов, А. Р. Сабирзянов, М. В. Хакимзянова, Г. Р. Хасанова // Медицинский альманах. – 2016. – Т. 43. – № 3. – С. 188.

22. Исаева О. В. Влияние вакцинации против гепатита В на распространенность гепатита дельта в эндемичном регионе / О. В. Исаева, Л. Ю. Ильченко, Т. В. Кожанова, В. В. Клушкина, А. А. Сарыглар. // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2019. – Т. 8. – № 2. – С. 36-42.

23. Исаева Н. В. Эпидемиологическая и экономическая эффективность вакцинопрофилактики гепатита В в рамках реализации национального проекта «Здоровье»: мат-лы / Н. В. Исаева, К. А. Павроз // Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. – 2010.

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

25. Керимов А. А. О частоте выявления серологических маркеров инфицирования вирусами гепатитов В и С среди доноров крови, живущих в Азербайджане / А. А. Керимов, П. Ш. Гаджиева // Биомедицина (Баку). – 2017. – № 1.- С. 41-44.
26. Коноплева М. В. Морфологический анализ вируса гепатита В с эскейп-мутациями в S-гене G145R и S143L / М. В. Коноплева, М. В. Соколова, Н. В. Шевлягина, А. И. Баженов, А. А. Фельдшерова. // Вопросы вирусологии. – 2017. – Т. 62. - № 3. С. 119-128.
27. Коноплева М. В. Проблемы современной стратегии вакцинации против гепатита В / М. В. Коноплева, В. Н. Борисова, Т. А. Семененко, М. А. Крымский, М. В. Соколова // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2017. – №. 4. – С. 58-64.
28. Костинов М. П. Вакцинация против гепатита В, гриппа и краснухи взрослых пациентов с хроническими заболеваниями: руководство / под ред. М. П. Костинова, В. В. Зверева. – М.: МДВ. – 2009. – 196 с.
29. Костинов М. П. Двадцатилетний клинический опыт применения полисахаридной пневмококковой вакцины в России у детей с нарушениями состояния здоровья / М. П. Костинов, А. М. Костинов // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2019. – Т. 8. – № 2. – С. 118-128.
30. Кочетова Е. О. Лонгитудинальный мониторинг поствакцинального иммунитета против гепатита В у детей после стандартной иммунизации на первом году жизни и оптимизация стратегии вакцинации / Е. О. Кочетова, В. Ф. Баликин, О. В. Шамшева, И. В. Полеско, В. Ф. Учайкин // Детские инфекции. – 2022. – Т. 21. № 3. С. 33-38.
31. Кочетова Е. О. Особенности формирования специфического иммунитета после вакцинации против вирусного гепатита В у детей и лиц молодого возраста/ Е. О. Кочетова, О. В. Шамшева, И. В. Полеско, А. В. Семененко, О. А. Майорова, В. В. Белякова, В. В. Горев. // Лечащий Врач. – 2023. –Т.26. - № 6. – С. 7-14.
32. Кринец Ж. М. Клинико эпидемиологические особенности глазного

травматизма у детей. / Ж. М. Кринец, С. Н. Ильина, Н. Г. Солодовникова, Ю. Н. Сац, А. В. Малыхина // Актуальные вопросы педиатрической практики: сборник материалов научно-практической конференции, посвященной 40-летию педиатрического факультета. – 2019. – С. 107-111.

33. Маркова Т. П. Вакцинация длительно и часто болеющих детей. Практическое пособие по клинической иммунологии и аллергологии / Под ред. Р. М. Хаитова. М.: Медбиоэкстрем, 2003. – С. 45-49.

34. Никитина Г. Ю., Иммунопрофилактики медицинских работников вакцинами против гепатита В / Е. О. Шавлова, А. В. Семененко, Т. П. Готвянская // Материалы XV Ежегодного конгресса по инфекционным болезням «Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы». Москва. – 2023. – С. 160.

35. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2016 году: // Государственный доклад. 2017.

36. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2017 году: // Государственный доклад. 2018.

37. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. 2022

38. Об утверждении санитарных правил и норм СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней»: Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 28.01.2021. – № 4.

39. Останкова Ю. В. Распространенность молекулярно-биологических маркеров вируса гепатита В среди ВИЧ-инфицированных пациентов с вирусологической неэффективностью АРВТ. / Ю. В. Останкова, А. В. Семенов, М. А. Чурина, А. А. Тотолян // Сб. трудов IX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. – 2017. – Т. 1. – С. 69–70.

40. Острый гепатит В (ГВ) у взрослых. Клинические рекомендации // М.:

Минздрав РФ. – 2019. – 67 с.

41. Петров Р. В. Хаитов Р. М. Фенотипическая коррекция генетически контролируемого иммунного ответа / Р.В. Петров, Р.М. Хаитов // Иммунология. – 2013. - № 4. – С. 180-185.

42. Покровский В. И. Инфекционные болезни и эпидемиология: учебное пособие. 3-е изд., испр. и доп./ С.Г. Пак, Н. И. Брико, Б. К. Данилкин. - М: ГЭОТАР-Медиа – 2018. – 1008 с.

43. Полянина А. В., Быстрова Т. Н. Молекулярно-эпидемиологическая характеристика вируса гепатита В в условиях массовой вакцинопрофилактики (аналитический обзор) / А. В. Полянина, Т. Н. Быстрова. // Медиаль. – 2019. – Т. 24. – № 2. – С. 10-39.

44. Полянина А. В. Оценка популяционного иммунитета к вирусу гепатита В у населения крупного города Европейской части России / А. В. Полянина, Т. И. Быстрова, А. А. Залесских // Здоровье населения и среда обитания. – 2019. - № 12 (321). – С. 62-65.

45. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 11 марта 2013 г. № 9 «О мероприятиях, направленных на стабилизацию заболеваемости парентеральными вирусными гепатитами в Российской Федерации»

46. Прийма Е.Н. В.П. Влияние этиотропной терапии и молекулярной гетерогенности вируса на клиническое течение острого вирусного гепатита в // дисс. ... канд. мед. наук: С-Петербург. – 2019. – 115 с.

47. Приказ Минздрава России от 21.03.2014 № 125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям»

48. Распоряжение Правительства РФ от 18 сентября 2020 г. № 2390-р Об утверждении Стратегии развития иммунопрофилактики инфекционных болезней на период до 2035 года.

49. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA /О. Ю. Реброва. - М: Изд-

во Медиа Сфера. – 2003. – 312 с.

50. Рубис Л. В. Некоторые результаты изучения эффективности вакцинации против гепатита В / Л. В. Рубис. // Журнал инфектологии. 2020. – Т. 12. - № 2. – С. 71-78.

51. Сухорук А. А. Анализ результатов долгосрочной этиотропной терапии HBeAg негативного хронического гепатита В. / А. А. Сухорук, К. А. Захаров, А. С. Шиманская, Т. А. Стасишкис, Е. В. Эсауленко // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2019. – Т. 8. - № 1. – С. 34-39.

52. Семененко Т. А. Иммунный ответ при вакцинации против гепатита В у лиц с иммунодефицитными состояниями. / Т. А. Семененко. // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2011. – №1. – С. 51-59.

53. Семененко Т. А. Эпидемиологическая оценка распространенности «скрытых» форм и HBsAg-мутантов вируса гепатита В у гематологических больных / Т. А. Семененко, Л. В. Ярош, А. И. Баженов, Г. Ю. Никитина, Д. А. Клейменов. // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2012. - № 6. – С. 9-14.

54. Семененко Т. А. Серозэпидемиологические исследования в системе надзора за вакциноуправляемыми инфекциями / Т. А. Семененко, В. Г. Акимкин. // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2018. – № 2. – С. 87-94.

55. Скляр И. В. Распространенность генотипов вируса гепатита В в Гвинейской республике. / И. В. Скляр, И. В. Карандашова, Л. С. Карань, В. П. Чуланов. // Молекулярная диагностика 2017 Сб. трудов IX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. – 2017. – Т. 1. – С. 75-76.

56. Слепцова С. С. Основные факторы риска прогрессирования хронических вирусных гепатитов в Якутии / С. С. Слепцова, С. И. Семенов, Н. В. Борисова, П. Г. Петрова, Н. М. Гоголев // Вестник Северо-восточного федерального университета имени М.К. Аммосова Серия: Медицинские науки. – 2017. – №. 4. – С. 89-95.

57. Слепцова С. С. О совершенствовании системы оказания медицинской помощи больным с вирусными гепатитами в Республике Саха (Якутия) / С. С.

Слепцова, С. С. Слепцов, М. Н. Андреев, Т. Е. Бурцева // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2019. – Т. 8. – № 3. – С. 25–30.

58. Соловьева И. Л. Особенности вакцинального процесса и способы повышения эффективности вакцинации против гепатита В, кори, эпидемического паротита у детей с измененным преморбидным фоном. дисс...док.мед.наук, 2006.

59. Соловьева И. Л. Особенности формирования специфического иммунитета после вакцинации против вирусного гепатита В у детей с рекуррентными респираторными заболеваниями / И. Л. Соловьева, М. П. Костинов, А. И. Кусельман, Е. Н. Галич, А. П. Черданцев // Педиатрия. – 2018. – Т. 97. – № 2. – С. 140-146.

60. Ткаченко Н. Е. Актуальные проблемы вакцинопрофилактики гепатита В / Н. Е. Ткаченко, Д. С. Ясаков, А. П. Фисенко, С. Г. Макарова. // Российский педиатрический журнал. – 2020. – Т. 23. - № 5. – С. 313–317.

61. Трифаненкова И. Г. Особенности травматических повреждений органа зрения у детей. / И. Г. Трифаненкова, С. В. Исаев, М. С. Терещенкова, А.А. Выдрина // Современные технологии в офтальмологии. – 2020. – Т. 35. – № 4. – С. 44-45.

62. Трухачёва Н. В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica / Трухачёва Н. В. - М: ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 384 с.

63. Туполева Т. А. Гемотрансмиссивные инфекции у доноров крови. / Т. А. Туполева, Д. С. Тихомиров, А. А. Гуляева, Е. Н. Овчинникова, Т. В. Гапонова. // Вестник гематологии. – 2018. – Т. 14. – № 4. – С. 49-50.

64. Учайкин В. Ф. Инфекционные болезни у детей: учебник / под. ред. В. Ф. Учайкин, О. В. Шамшева. – 3-е изд. – М: ГЭОТАР-Медиа. – 2021. – 920 с.

65. Хантимирова Л. М. Ретроспективный анализ заболеваемости вирусным гепатитом В населения Российской Федерации с 2013 по 2017 г. в аспекте вакцинопрофилактики. / Л. М. Хантимирова, Т. Ю. Козлова, Е. Л. Постнова, В. А. Шевцов, А. В. Рукавишников // БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. – 2018. – Т. 18. - № 4. – С. 225–235.

66. Хронический вирусный гепатит В (ХВГВ) у взрослых. Клинические рекомендации // М.: Минздрав РФ. – 2019. – 70 с.
67. Чуланов В. П. Современный взгляд на проблему выбора вакцины против гепатита В / В. П. Чуланов, Т. А. Семененко, И. В. Карандашова, С. В. Комарова, Д. С. Костюшев. // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2017. – Т. 95. – № 4. – С. 65-72.
68. Шаров А. А. Результаты обследования медицинских работников на маркеры гепатита В / А. А. Шаров, Н. В. Иванова, Е. В. Эсауленко, Е. М. Данилова // Медицина: теория и практика. – 2019. Т. 4. – С. 609-610.
69. Шилова И. В. Оценка долгосрочной эффективности иммунизации против гепатита В в рамках Национального календаря прививок. / И. В. Шилова, Л. Г. Горячева, С. М. Харит, А. С. Драп, М. А. Окунева // Детские инфекции. – 2017. – Т. 16. – №. 4. – С. 49-51.
70. Шамшева О. В. Характеристика поствакцинального иммунитета у студентов, вакцинированных против гепатита В на первом году жизни. / О. В. Шамшева, Е. О. Кочетова, И. В. Полеско, О. А. Майорова, В. В. Белякова, В. А. Конев // Детские инфекции. – 2021. – Т. 20. – № 3. С. 29-32.
71. Шулакова Н. И. Эпидемиологическая и иммунологическая эффективность массовой вакцинации населения России против гепатита В: Автореферат диссертации на соискание ученой ст. д.м.н., Москва. – 2017. – 48 с.
72. Шульгина Н. И. Оценка длительности и напряженности поствакцинального гуморального иммунитета у медицинских работников, привитых против гепатита В / Н. И. Шульгина. // Молодой ученый. – 2010. – Т. 2. – №. 12. – С. 165-170.
73. Эсауленко Е. В. Вирусные гепатиты в Российской Федерации. Аналитический обзор / Е. В. Эсауленко, Л. В. Лялина, Г. Ф. Трифонова, А. В. Семенов, А. А. Сухорук. // Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера. -2016. Выпуск 10. – 152 с.
74. Эсауленко Е. В. Выбор тактики ведения больных хроническим вирусным гепатитом В после завершения долгосрочной противовирусной терапии

/ Е. В. Эсауленко, К. А. Захаров, И. С. Аликян, А. А. Сухорук, Т. А. Стасишкис // Журнал инфектологии. – 2018. – Т. 10. – № 3. – С. 108-114.

75. Эсауленко Е. В. Иммуногенность вакцин против гепатита В третьего поколения (pre-S1/ preS2/S) / Е. В. Эсауленко, А. А. Сухорук, К. А. Захаров, А. А. Яковлев // Инфекция и иммунитет. – 2018. – Т. 8. – № 1. – С. 71–80.

76. Юнкеров В. И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. / В. И. Юнкеров, С. Г. Григорьев, М. В. Резванцев. // Спб.: ВМедА. – 2002. – 266 с.

77. Ющук Н. Д. Инфекционные болезни: национальное руководство / под ред. Н. Д. Ющука, Ю. Я. Венгерова. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-МедиаЮ – 2019. – 1104 с.

78. Alssamei F. A. Assessment of Immunization to Hepatitis B Vaccine among Children under Five Years in Rural Areas of Taiz, Yemen / F. A. Alssamei, N. A Al-Sonboli, F. A. Alkumaim, N. S. Alsayaad, M. S. Al-Ahdal // Hepat Res Treat. – 2017.

79. Argaw B. Sero-prevalence of hepatitis B virus markers and associated factors among children in Hawassa City, southern Ethiopia. / B. Argaw, A. Mihret, A. Aseffa, A. Tarekegne, S. Hussen. // BMC Infect Dis. – 2020. – Vol. 20. – № 1. – P. 528.

80. Basireddy P. Evaluation of immune response to hepatitis B vaccine in healthcare workers at a tertiary care hospital. / P. Basireddy, S. Avileli, N. Beldono, S. L Gundela. Indian J Med Microbiol. – 2018. – Vol. 36. - № 3. – P. 397-400.

81. Bini C. Is hepatitis B vaccination performed at infant and adolescent age able to provide long-term immunological memory? An observational study on health care students and workers in Florence / C. Bini, M. Grazzini, M. Chellini, N. Mucci, G. Arcangeli. // Hum Vaccin Immunother. – 2018. – Vol. 14. – № 2. – P. 450-455.

82. Bruce M. G. Protection and antibody levels 35 years after primary series with hepatitis B vaccine and response to a booster dose / M. G Bruce, D. Bruden, D. Hurlburt, J. Morris, S. Bressler. // Hepatology. – 2022. – Vol. 76. – № 4. – P. 1180-1189.

83. Chen Q. Prevalence of HBsAg among reproductive age couples in Chongqing: A population-based, cross-sectional study. / Q. Chen, J. Liu, Y. He, L.

Yang, H. Luo // PLoS One. – 2021. – Vol. 16. – P.1-11.

84. Childs L. Status and progress of hepatitis B control through vaccination in the South-East Asia Region, 1992-2015 / L. Childs, S. Roesel, R. A. Tohme. // *Vaccine*. – 2018. – Vol. 36. – № 1. – P. 6-14.

85. Coppeta L. Persistence of Immunity for Hepatitis B Virus among Healthcare Workers and Italian Medical Students 20 Years after Vaccination / L. Coppeta, A. Pompei, O. Balbi, L. M. Zordo, F. Mormone. // *Int. J. Environ Res Public Health*. – 2019. – Vol. 16. - № 9. – P. 1515.

86. Cutts F. T. Seroepidemiology: an underused tool for designing and monitoring vaccination programmes in low- and middle-income countries / F. T. Cutts. M. Hanson. // *Trop Med Int Health*. – 2016. – Vol. 21. – № 9. – P. 1086-1098.

87. Faure-Dupuy S., Lucifora J., Durantel D. Interplay between the hepatitis B virus and innate immunity: from an understanding to the development of therapeutic. / S. Faure-Dupuy, J. Lucifora, D. Durantel. // *Viruses*. – 2017. – Vol. 9. – №. 5. – P. 95.

88. Heininger U., Gambon M., Gruber V., Margelli D. Successful hepatitis B immunization in non- and low responding health care workers / U. Heininger, M. Gambon, V. Gruber, D. Margelli. // *Hum. Vaccin*. – 2010. – Vol. 6. – № 9. – P. 725-728.

89. Hepatitis B vaccines: WHO position paper - 2017. // *Wkly Epidemiol Rec*. – 2017. – Vol. 92. – № 27. – P. 369

90. Hepatitis B. // WHO, 2018.

91. Hess L. Administering an additional hepatitis B vaccination dose after 18 years maintains adequate long-term protection levels in healthcare workers. / L. Hess, K. Riesenberg, K.V.I Rolston, L. Nesher. // *Infect Dis (Lond)*. – 2020. – Vol. 52. – № 5. – P. 330 -335.

92. Huang Y. H. Randomized controlled trial of entecavir prophylaxis for rituximab-associated hepatitis B virus reactivation in patients with lymphoma and resolved hepatitis B. / Y. H. Huang, L. T. Hsiao, Y. C. Hong, T. J Chiou. // *J Clin Oncol*. 2013. – Vol. 31. – № 22. – P. 2765–72

93. Gerlich W. H. Hepatitis B vaccines-history, achievements, challenges, and perspectives // *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. /

W. H. Gerlich. – 2022. – Vol. 65. – № 2. – P. 170-182.

94. Kim Y. J. A Single Center Analysis of the Positivity of Hepatitis B Antibody after Neonatal Vaccination Program in Korea. / Y. J. Kim, P. Li, J. M. Hong K. H. Ryu, E. Nam, M. S. Chang // J Korean Med Sci. – 2017. – Vol. 32. – № 5. – P. 810-816

95. Klinger G. Long-term immunity to hepatitis following vaccination infancy: Real-world data analysis. / G. Klinger, G. Chodick, I. Levy. // Vaccine. – 2018. – Vol. 36. – № 17. P. 2288-2292.

96. Klushkina V. V. Impact of universal hepatitis B vaccination on prevalence, infection-associated morbidity and mortality, and circulation of immune escape variants in Russia. / V. V. Klushkina, K. K. Kyuregyan, T. V. Kozhanova, O. E. Popova, P. G Dubrovina. // PLoS One. – 2016. – Vol. 11. – № 6.

97. Kumar D. Hepatitis B vaccination in Indian children: Seroprotection and age-related change in antibody titres. / D. Kumar, S. Srivastava, M. S Tevatia, K. Kaur, A. Sood. // Med J Armed Forces India. – 2021. – Vol. 77. – № 2. P.200-204.

98. Lai-Hung Wong Elimination hepatitis B virus as a global health treat. / G. L. Wong, V. W. Wong // The Lancet. Inf. Dis. – 2016. – Vol. 16. – № 12. – P. 1313-1314.

99. Li X. Monitoring the efficacy of infant hepatitis B vaccination and revaccination in 0- to 8-year-old children: Protective anti-HBs levels and cellular immune responses. / X. Li, Y. Xu, Y. Dong, X. Yang, B. Ye, Y. Wang, Y. Chen. // Vaccine. – 2018. – Vol. 36. – № 18. – P. 2442-2449.

100. Liu J. F. Vertical transmission of hepatitis B virus: propositions and future directions. / J. F. Liu, T. Y. Chen, Y. R. Zhao. // Chin Med J (Engl). – 2021. – Vol. 134. – № 23. P. 2825—2831.

101. Ma J. Long-term protection at 20–31 years after primary vaccination with plasma-derived hepatitis B vaccine in a Chinese rural community / J. Ma, Z. Wu, H. Zhou, Z. Gao, Z. Hao. // Hum Vaccin Immunother. – 2020. – Vol. 6. № 1. – P. 16–20.

102. Maria G. Immunization against Hepatitis B Surface Antigen (HBsAg) in a Cohort of Nursing Students Two Decades after Vaccination: Surprising Feedback / G.

Maria, C. Costantino, F. Vitale, E. Amadio // *Journal List Vaccines* (Basel). 2019. – Vol. 8. – № 1.

103. Mahallawi W. Persistence of hepatitis B surface antibody and immune memory to hepatitis B vaccine among medical college students in Madinah. / W. Mahallawi // *Ann Saudi Med.* – 2018. – Vol. 38. № 6. – P. 413-419.

104. Mastrodomenico M. Long-term immune protection against HBV: associated factors and determinants. / M. Mastrodomenico, M. Muselli, L. Provvidenti, M. Scatigna, S. Bianchi, L. Fabiani. // *Hum Vaccin Immunother.* – 2021. – Vol.17. – № 7. – P. 2268-2272.

105. Michel M. L. Vaccination against hepatitis B: success and challenges / M. L Michel. // *Med Sci (Paris)* – 2016. – Vol. 32. – № 8. – P. 739-745.

106. Miquilena-Colina M. E. Recombinant interferon- α 2b improves immune response to hepatitis B vaccination in haemodialysis patients: results of a randomised clinical trial / M. E. Miquilena-Colina, T. Lozano-Rodríguez, L. García-Pozo, A. Sáez, P. Rizza // *Vaccine.* – 2009. – Vol. 27. – № 41. – P. 5654-5660.

107. Mohanty P. Vaccination against Hepatitis B: A Scoping Review. / P. Mohanty, P. Jena, L. Patnaik. // *Asian Pac J Cancer Prev.* – 2020. – Vol. 21. – № 12. – P. 3453-3459.

108. Nagano N. Japanese original delayed hepatitis B vaccination provides adequate immunogenicity against mother-to-child hepatitis B virus infection in preterm infants: A nationwide survey in Japan. / N. Nagano, H. Kitajima, I. Morioka. // *J Infect Chemother.* – 2019. – Vol. 9. – № 1. – P. 385-388.

109. Osiowy C. From infancy and beyond... ensuring a lifetime of hepatitis B virus (HBV) vaccine-induced immunity. / C. Osiowy // *Hum Vaccin Immunother.* – 2018. – Vol. 14. – № 8. – P. 2093-2097.

110. Othman S. N. Hepatitis B seroepidemiology and booster vaccination in pre-clinical medical students in a Malaysian university / S. N Othman, Z. Rashid Zainol, A. Wahab Abdul, M. N. Samat Abdul, C. H. Ding, U. K. Ali. // *Malays J Pathol.* – 2018. – Vol. 40. – № 3. – P. 295-302.

111. Ott J. J. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates

of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. / J. J. Ott, G. A. Stevens, J. Groeger, S. T. Wiersma. // *Vaccine*. – 2012. – Vol. 30. – № 12.

112. Ott J. J. Time trends of chronic HBV infection over prior decades - A global analysis / J. J Ott., J. Horn., G. Krause., R. T. Mikolajczyk // *J Hepatol*. – 2017. – Vol. 66. – № 1. – P. 48-54.

113. Pierre Van Damme. Persistence of HBsAg Hepatitis B vaccines. WHO position paper. / Pierre Van Damme // *J Viral Hepat*. – 2017. – Vol. 92. – № 27. – P. 369-392.

114. Pattyn J. Hepatitis B Vaccines / J. Pattyn, G. Hendrickx, A. Vorsters, P. Van Damme. // *J Infect Dis*. – 2021. – Vol. 224. – № 12 Suppl 2. – P. 343-351.

115. Plotkin, S. Hepatitis B and the need for a booster dose. / S. Plotkin, E. Leuridan, P. Van Damme. // *Clin. Infect. Dis*. – 2011. – Vol. 53. – № 1. – P. 68-75.

116. Qin Y. Hepatitis B virus vaccine breakthrough infection: surveillance of S gene mutants of HBV / Y. Qin, P. Liao. // *Acta Virol*. – 2018. – Vol. 62. – № 2. – P. 115-121.

117. Qiu Y. Strategies for hepatitis B booster vaccination among children: an 8-year prospective cohort study. / Y. Qiu, J. J. Ren, Z. K. Wu, L. Z. Shen, H. Shan. // *Hum Vaccin Immunother*. – 2020. – Vol. 16. – № 11. – P.2822-2830.

118. Rahmani A. Long-Term Effectiveness of Hepatitis B Vaccination in the Protection of Healthcare Students in Highly Developed Countries: A Systematic Review and Meta-Analysis / A. Rahmani, A. Montecucco, B. Vitturi Kuszniir, N. Debarbieri, G. Dini. // *Vaccines (Basel)*. – 2022. – Vol. 10. – № 11. – P. 1841.

119. Ren J. J. Role of general practitioners in prevention and treatment of hepatitis B in China. / J. J. Ren, Y. Liu, W. Ren, Y. Qiu, B. Wang // *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. – 2014. – Vol. 13. – № 5. – P. 495-500.

120. Romano L. Persistence of immunity 18–19 years after vaccination against hepatitis B in 2 cohorts of vaccinees primed as infants or as adolescents in Italy. / L. Romanò, C. Galli, C. Tagliacarne, M. E. Tosti, C. Velati. // *Human Vaccines Immunother*. – 2017. – Vol. 13. – № 5. – P. 981-985.

121. Schillie S. Prevention of Hepatitis B Virus Infection in the United States:

Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices / S. Schillie, C. Vellozzi, A. Reingold, A. Harris, P. Haber. // MMWR Recomm Rep. – 2018. – Vol. 67. – № 1. – P. 1-31.

122. Shi Y. Hepatitis B virus persistence and reactivation. / Y. Shi, M. Zheng. // BMJ. – 2020.

123. Stefanati A. Long-term persistency of hepatitis B immunity: an observational cross-sectional study on medical students and resident doctors. / A. Stefanati, N. Bolognesi, F. Sandri, G. Dini, E. Massa // J Prev Med Hyg. – 2019. – Vol. 60. – № 3. – P. 184-190.

124. Thompson P. Arresting vertical transmission of hepatitis B virus (AVERT-HBV) in pregnant women and their neonates in the Democratic Republic of the Congo: a feasibility study. / P. Thompson, C. E. Morgan, P. Ngimbi, K. Mwandagalirwa, N.L.R Ravelomanana // Lancet Glob Health. – 2021. – Vol. 9. – № 11. – P. 1600-1609.

125. Toporovski R. Interferons as potential adjuvants in prophylactic vaccines. / R. Toporovski, M. P. Morrow, D. B. Weiner. // Expert Opin Biol Ther. – 2010. – Vol. 10. № 10. – P.1489-500.

126. Trevisan A. Significance of anti-HB levels below 10 IU/L after vaccination against hepatitis B in infancy or adolescence: an update in relation to sex. / A. Trevisan, C. Frasson, D. De Nuzzo, A. Nicolli, M. L. Scapellato // Hum Vaccin Immunother. 2020. – Vol. 16. – № 2. – P. 460-464.

127. Van Damme P., Hepatitis B / Ward J. W., D. Shouval, A. Zanetti // Vaccines. – 2017

128. Van Den Ende C. The immunogenicity and safety of GSK's recombinant hepatitis B vaccine in adults: a systematic review of 30 years of experience. / C. Van Den Ende, C. Marano, A. Van Ahee, E. M. Bunge, L. De Moerlooze // Expert Rev Vaccines. – 2017. – Vol.16. – № 8. P. 811–32.

129. Yanny B. Management approaches to hepatitis B virus vaccination nonresponse. / B.Yanny, P. Konyon, L. M. Najarian, A. Mitry, S. Saab. // Gastroenterol. Hepatol. (N.Y.). – 2019. – Vol. 15. – № 2. – P. 93–99.

130. 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, M. Kagita. // PLOS ONE. – 2017. – Vol. 12. – № 11.

131. Yuan Q. Hepatitis B vaccination coverage among health care workers in China. / Q. Yuan, F. Wang, H. Zheng, G. Zhang, N. Miao // PLoS One. – 2019. – Vol. 14. – № 5. e0216598

132. Wang R. Neonatal hepatitis B vaccination protects mature adults from occult virus infection. / R. Wang, C. Liu, T. Chen, Y. Wang, C. Fan. // Hepatol Int. – 2021. – Vol. 15. – № 2. – P. 328-337.

133. Wang X. Asymptomatic hepatitis B carriers who were vaccinated at birth. / X. Wang, Q. Chen, H. Li, C. Wang, L. Hu. // Med Virol. – 2019. – Vol. 91. – № 8. – P. 1489-1498.

134. Wang Y. T. Primary prevention by hepatitis B vaccine on liver cancer in high incidence area of China / Y. T. Wang, T. Y. Chen, J. Zhu, Y. C. Jiao, C. F. Qu // Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi. – 2018. – Vol. 52. – № 4. – P.402-408.

135. Wang Z. Z. Long-term persistence in protection and response to a hepatitis B vaccine booster among adolescents immunized in infancy in the western region of China. / Z. Z. Wang, Y. H. Gao, W. Lu, C. D Jin, Y. Zeng // Hum Vaccin Immunother. – 2017. – Vol. 13. – № 4. – P. 909-915.

136. Weihrauch M. R. T cell responses to hepatitis B surface antigen are detectable in non-vaccinated individuals / M. R. Weihrauch., M. von Bergwelt-Baildon, M. Kandic, M. Weskott, W. Klamp. / World J. Gastroenterol. – 2008. – Vol. 14. – № 16. -P. 2529-2533.

137. World Health Organization. Global hepatitis report. –2017.

138. Wu W. Persistence of immune memory among adults with normal and high antibody response to primary hepatitis B vaccination: Results from a five-year follow-up study in China. / .W Wu, J. Lv, J. Liu, B. Yan, Y. Feng, A. Xu, L. Zhang. // Hum Vaccin Immunother. – 2018. – Vol. 14. – № 10. – P.2485-2490.

139. Wu Z. The effects of booster vaccination of hepatitis B vaccine on children 5-15 years after primary immunization: A 5-year follow-up study. / Z. Wu, J. Yao, H. Bao, Y. Chen, S. Lu, J. Li, L. Yang. // Hum Vaccin Immunother. – 2018. – Vol. 14. –

№ 5. – P. 1251-1256.

140. Zhang L. Persistence of immune memory and its related factors at 12 years after hepatitis B vaccination among adults. / L. Zhang, B. Y. Yan, J. J. Lyu, J. Y. Liu, Q. Kong // *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi.* – 2019. – Vol. 53. – № 5. – P. 497-502.

141. Zhao H. Revaccination against hepatitis B in late teenagers who received vaccination during infancy: Yes or no? / H. Zhao, Y. H. Zhou. // *Hum Vaccin Immunother.* – 2018. – Vol. 14. – № 2. – P.456-463.

142. Zhao Y. L. Immune persistence 17 to 20 years after primary vaccination with recombination hepatitis B vaccine (CHO) and the effect of booster dose vaccination / Y. L. Zhao., B. Han, X. Zhang, L. Pan. // *BMC Infect Dis.* – 2019. – Vol. 19. – P. 482.

143. Zhao Y. L. Immune response to different types of hepatitis B vaccine booster doses 2-32 years after the primary immunization schedule and its influencing factors. / Y. L. Zhao, L. L. Pan, Z. Y. Hao, F. Jin, Y. H. Zhang // *Int J Infect Dis.* – 2020. – Vol. 93. – P. 62-67.