

КОЧЕТОВА ЕКАТЕРИНА ОЛЕГОВНА

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

3.1.21. Педиатрия

3.2.7. Иммунология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2023

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

Доктор медицинских наук, профессор

Шамшева Ольга Васильевна

Доктор медицинских наук, доцент

Полеско Ирина Васильевна

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор

Таточенко Владимир Кириллович

главный специалист методического отдела Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Доктор медицинских наук, профессор,

член-корреспондент РАН

Костинов Михаил Петрович

заведующий кафедрой эпидемиологии и современных технологий вакцинации Федерального государственного автономного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ульяновский государственный университет»

Защита диссертации состоится «__» _____ 2024 г в __ часов на заседании Диссертационного совета 21.2.058.11 при ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д.1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (117997, г. Москва, ул. Островитянова, д.1) и на сайте www.rsnu.ru

Автореферат разослан «__» _____ 2023 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

Доктор медицинских наук, профессор

Дубровская Мария Игоревна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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, проводимое в государственном масштабе, 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 клинико-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

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-HBs после трехкратной вакцинации по стандартной схеме и отсутствие заболеваний у вакцинированных групп свидетельствует о наличии HBsAg-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-HBs 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 цель 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-HBs.

Задачи исследования

1. 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.
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 антител 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 дополнительной 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 антител 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 апробации 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.

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.

Публикации

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

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Общая характеристика пациентов и методов исследования

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.

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

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

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 (Рисунок 1).

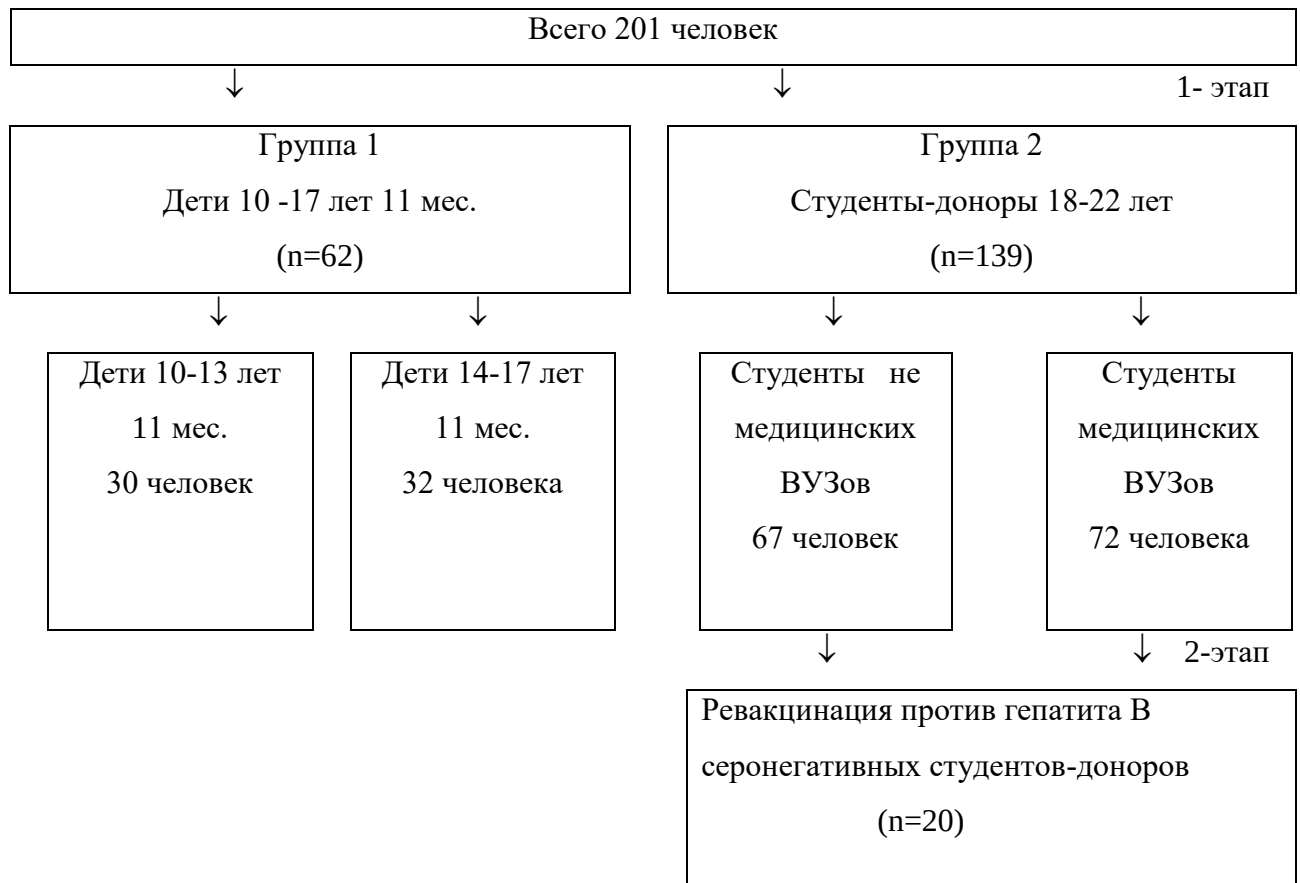


Рисунок 1 – Дизайн исследования

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.

Критериями исключения из исследования являлись

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.

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. Образцы крови исследовали 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. Далее образцы крови тестировали в анализаторе ARCHITECT 2000. Полученные результаты отправляли в лабораторно-информационную систему, анализировали и вносили в таблицу.

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 (96,8%), а также с сопутствующими заболеваниями (56,5%). Чаще всего у обследованных детей выявлялись

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

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

Статистические методы анализа

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:

Базовые пакеты (входящие в вышеуказанную сборку): stats, graphics, grDevices, utils, datasets, methods, base; 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. Документация по каждому из пакетов представлена в репозитории MRAN (<https://mrان.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.

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%.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

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.

Анализ показал, что у всех детей, 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.

У половины обследуемых 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 проанализированы 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 1 представлены показатели anti-HBs (МЕ/л) у детей 10-17 лет 11 мес.

Таблица 1 – 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 2 и 3 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 2 – 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 3 – Количественные показатели anti-HBs антител (МЕ/л) у детей в возрасте 14-17 лет 11 мес., (n=32)

Уровень anti-HBs, МЕ/л	Количество детей n (%)	Концентрация anti-HBs, Me [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 4 представлены обобщенные показатели уровня anti-HBs у детей разного возраста.

Таблица 4 – Сравнительные показатели значений anti-HBs 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

Из таблицы 4 видно, что 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, без статистически значимой разницы ($p=0,294$).

Обращает на себя внимание, что, не смотря на отсутствие статистически значимых различий, в группе более младших детей 10-13 лет 11 мес, доля лиц 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 2).

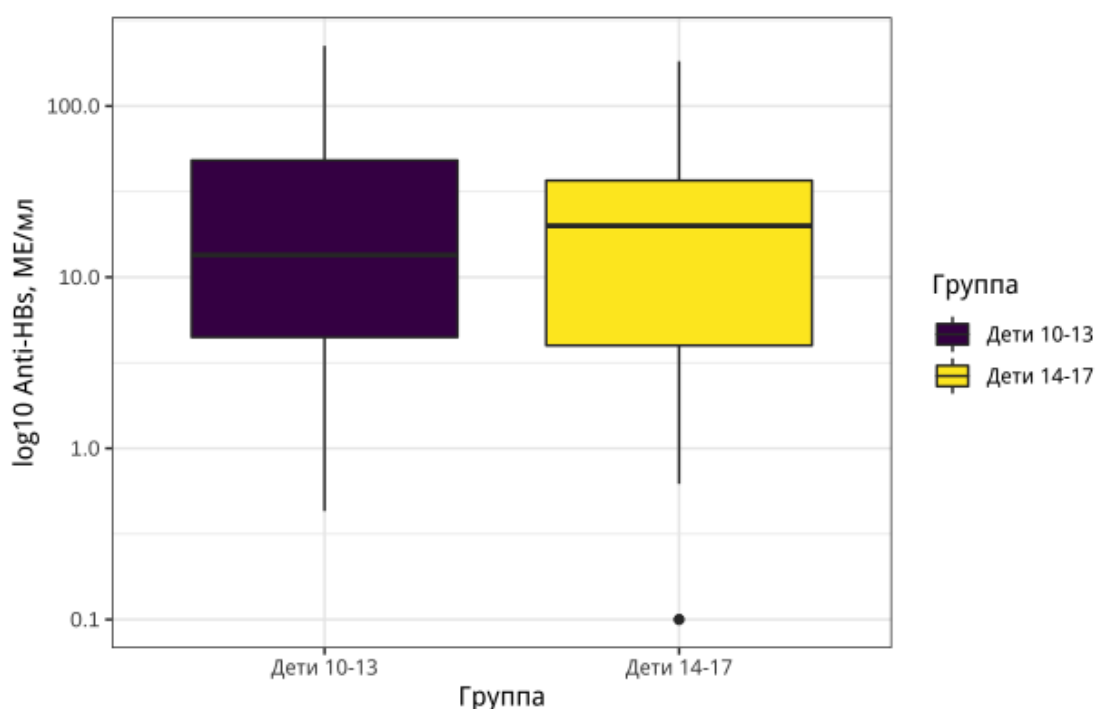


Рисунок 2 – Сравнительные показатели значений anti-HBs в зависимости от возраста у детей 10-17 лет 11 мес.

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.

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.

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.

У всех студентов, 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.

Результаты исследования на определение уровня anti-HBs в Таблице 5.

Таблица 5 – Количественные показатели anti-HBs (МЕ/л) у студентов-доноров в возрасте 18-22 лет, (n=139)

Уровень anti-HBs, МЕ/л	Количество студентов-доноров, n (%)	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 5, 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 6 и 7, Рисунок 3).

Таблица 6 – Количественные показатели anti-HBs (МЕ/л) у студентов медицинских вузов в возрасте 18-22 лет, (n=72)

Уровень anti-HBs, МЕ/л	Количество студентов медицинских вузов, n (%)	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 7 – Количественные показатели anti-HBs (МЕ/л) у студентов не медицинских вузов в возрасте 18-22 лет, (n=67)

Уровень anti-HBs, МЕ/л	Количество студентов медицинских вузов, n (%)	Концентрация anti-HBs, Me [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.

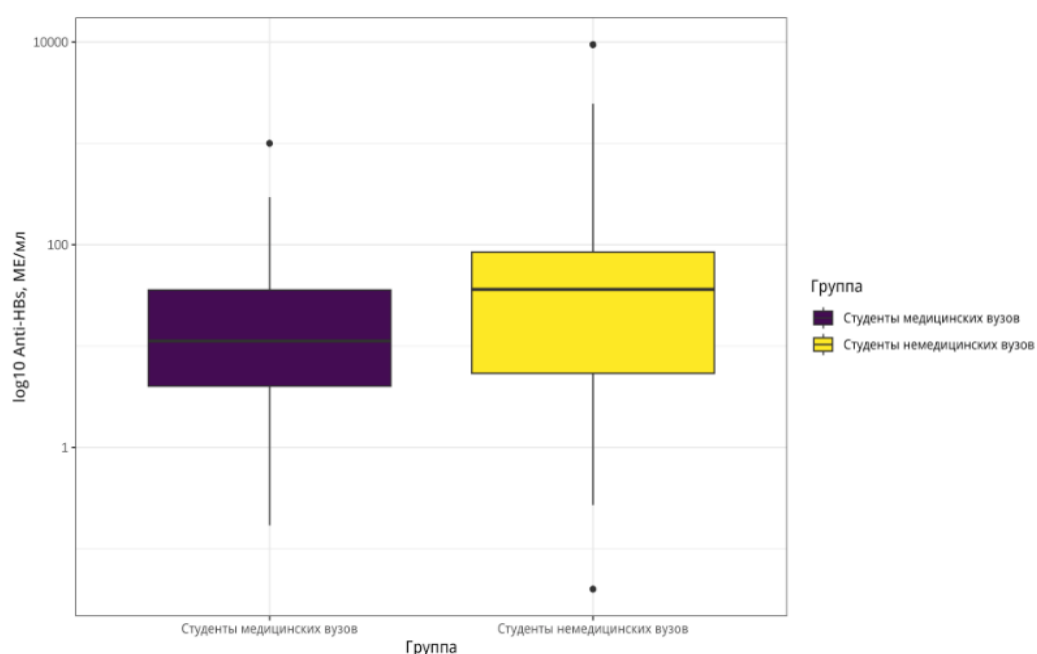


Рисунок 3 – Количественные показатели anti-HBs (МЕ/л) у студентов медицинских и не медицинских вузов в возрасте 18-22 лет

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. 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, 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, третьей задачей нашего исследования было оценить показатели поствакцинального иммунного ответа при проведении ревакцинации (бустер-иммунизации) против гепатита В у студентов-доноров, получивших законченный курс вакцинации на первом году жизни по стандартной схеме в стандартной дозе и имеющих уровень Ab-HBs IgG ниже протективного.

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.

Результаты проведенного исследования на определение уровня anti-HBs представлены в Таблице 8, Рисунок 4.

Таблица 8 – Количественные показатели anti-HBs (МЕ/л) у серонегативных студентов-доноров через 1 месяц после введения бустерной дозы (ревакцинации) рекомбинантной вакцины «Регевак» (n=20)

Уровень anti-HBs, МЕ/л	Количество студентов-доноров, n (%)	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

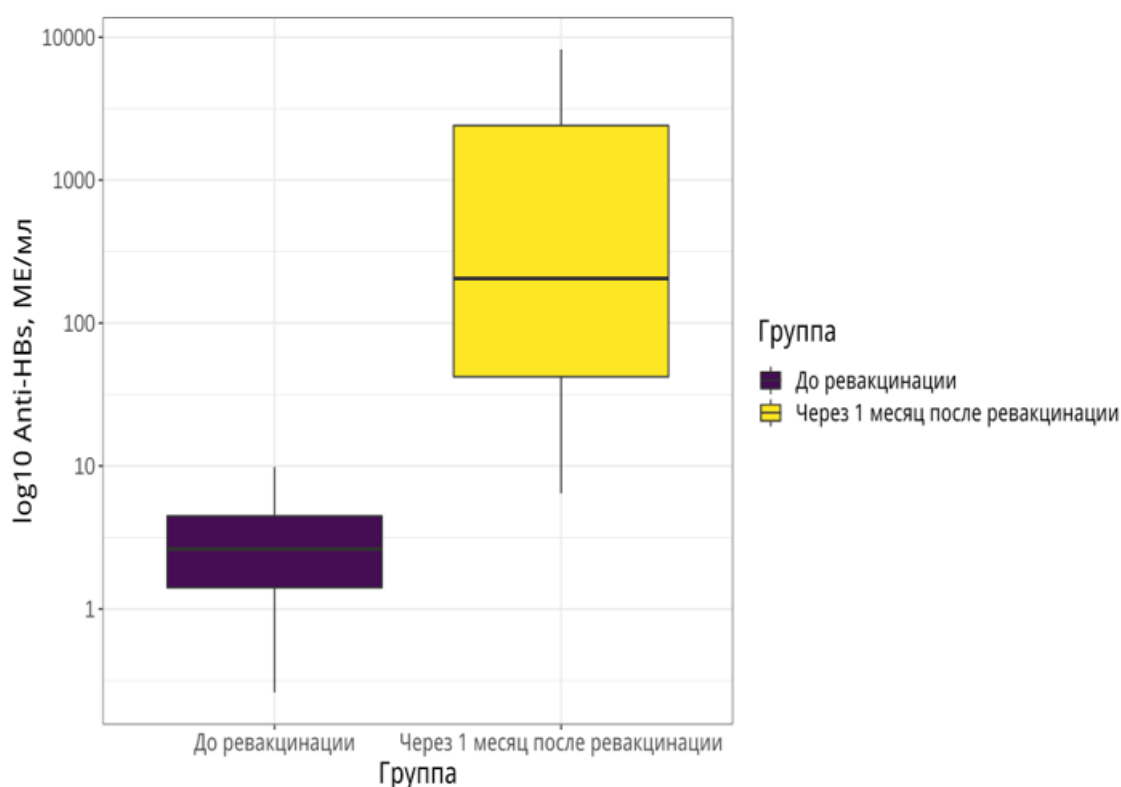


Рисунок 4 – Количественные показатели anti-HBs (МЕ/л) у студентов-доноров через 1 месяц после введения бустерной дозы (ревакцинации) рекомбинантной вакцины «Регевак» (n=20)

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 4); низкий уровень антител (10-100) выявлялся в 20% случаях; высокие и очень высокие значения anti-HBs - в 30% и 35% соответственно.

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-value < 0.001.

Через 3 месяца после ревакцинации против гепатита В вакциной «Регевак» был повторно изучен уровень anti-HBs (Таблица 9).

Таблица 9 – Уровень anti-HBs у серонегативных студентов-доноров через 3 месяца после ревакцинации против гепатита В вакциной «Регевак» (n=3)

	Исходный уровень anti-HBs (МЕ/л) через 18-22 года после вакцинации	Уровень anti-HBs а (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

Исходя из данных таблицы видно, что 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 на уровне не определяемых значений (<10 МЕ/л).

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.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Кочетова Е.О.** Характеристика поствакцинального иммунитета у студентов, вакцинированных против гепатита В на первом году жизни. / Е.О. Кочетова, О.В. Шамшева, И.В. Полеско, О.А. Майорова, В.В. Белякова. // **Детские инфекции.** – 2021. Т. 20. – № 3. – С. 29-32.
2. **Кочетова Е.О.** Лонгитудинальный мониторинг эффективности поствакцинального иммунитета против гепатита В у детей после стандартной иммунизации и оптимизация стратегии вакцинации. / Е.О. Кочетова, В.Ф. Баликин, О.В. Шамшева, И.В. Полеско, В.Ф. Учайкин. // **Детские инфекции.** – 2022. Том 21. – №3. – С. 33-38.
3. **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. // **Лечащий Врач.** – 2023. Т. 26. – № 6. – С. 7-14.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВГВ- вирусный гепатит В	ХВГВ- хронический вирусный гепатит В
ВОЗ- Всемирная организация здравоохранения	Anti-HBcor IgM, IgG- специфические иммуноглобулины к ядерному антигену вирусного гепатита В класса М, G.
ГВ- гепатит В	Anti-HBs- антитела к поверхностному антигену вирусного гепатита В
ДНК- дезоксирибонуклеиновая кислота	Anti-HCV- антитела к антигенам вируса гепатита С
ИДС- иммунодефицитные состояния	HBeAg- антиген вируса гепатита В
ИХЛА- иммунохемолуминисцентный анализ	HBsAg- поверхностный антиген вируса гепатита В
ЛИС- лабораторно-информационная система	HBV- вирусный гепатит В
НКПП - Национальный календарь профилактических прививок	HCV- вирусный гепатит С
ОГВ- острый гепатит В	HIV- вирус иммунодефицита человека
ПЦР- полимеразная цепная реакция	
ТМА- транскрипционная амплификация	