

Оценка долгосрочной эффективности иммунизации против гепатита В в рамках Национального календаря прививок

И. В. Шилова¹, Л. Г. Горячева¹, С. М. Харит¹, А. С. Драп¹, М. А. Окунева²

¹ ФГБУ Детский научно-клинический центр инфекционных болезней
Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Россия

² Управление Федеральной службы Роспотребнадзора по городу Санкт-Петербургу,
Санкт-Петербург, Россия

Представлен анализ серологической эффективности и длительности сохранения специфического иммунитета у детей

да после вакцинации (68,2%). С течением времени уровни антител снижались, и через 5 лет защитные титры сохранились у 84,5% обследуемых, число пациентов с титром антител менее 10 ММЕ/мл выросло с 8,5 до 15,5%.

Ключевые слова: дети, вакцинация, инфекционные болезни, иммунитет, HBV-инфекция

Evaluation of the Long-term Efficiency of the Immunization against Hepatitis B in National Vaccination Schedule

I. V. Shilova¹, L. G. Goriacheva¹, S. M. Kharit¹, A. S. Drap¹, M. A. Okuneva²

¹ Pediatric Research and Clinical Center of Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

² Management of the Federal Service of Rosпотребнадзор around the city to St. Petersburg, Saint-Petersburg, Russia

The analysis of serological efficiency and duration of maintaining specific immunity at the children imparted by various vaccines against hepatitis B within the national calendar of inoculations in the territory of St. Petersburg is submitted. It is revealed that high credits of antibodies (more 100 mME/ml) were more often observed at children in the first 3 years after vaccination (68.2%). Eventually levels of antibodies decreased, and in 5 years protective credits have remained at 84.5% examined, the number of patients with a caption of antibodies less than 10 Mmml has grown from 8.5 to 15.5%.

Keywords: children, vaccination, infectious diseases, immunity, HBV-infection

Для цитирования: И. В. Шилова, Л. Г. Горячева, С. М. Харит, А. С. Драп, М. А. Окунева. Оценка долгосрочной эффективности иммунизации против гепатита В в рамках Национального календаря прививок. Детские инфекции. 2017. 16(4):49-51.
DOI: <http://dx.doi.org/10.22627/2072-8107-2017-16-4-49-51>

For citation: I.V. Shilova, L.G. Goryacheva, S.M. Harit, A.S. Drap, M.A. Okuneva. Evaluation of the long-term efficiency of the immunization against Hepatitis B in the National vaccination schedule. Detskie Infektsii=Children's Infections. 2017. 16(4):49-51.
DOI: <http://dx.doi.org/10.22627/2072-8107-2017-16-4-49-51>

Контактная информация: Шилова Ирина Васильевна, к.м.н., научный сотрудник отдела вирусных гепатитов и заболеваний печени, Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА, Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9; +7(812) 234-34-16; babuin2004@list.ru

Irina Shilova, PhD, Pediatric Research and Clinical Center of Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia; +7(812) 234-34-16; e-mail: babuin2004@list.ru

Вирусный гепатит В (ВГВ) остается одной из наиболее распространенных управляемых инфекций в мире. Из 2 млрд человек, инфицированных вирусом ГВ, более 360 млн. имеют хроническое заболевание. В 2015 году, по данным ВОЗ, от гепатита В умерло 887 220 человек. В регионах с высокой эндемичностью передача инфекции происходит чаще всего перинатально или в раннем детстве за счет тесного контакта, в основном с матерью, больной ХГВ. В регионах с низкой эндемичностью инфицирование происходит в более старшем возрасте, при половых контактах, парентеральном введении наркотических веществ и значительно реже при проведении различных медицинских манипуляций. Гепатит В особенно опасен для новорожденных, т.к. будучи инфицированным в раннем возрасте, человек может быть носителем инфекции до конца жизни, или сформировать через 10–30 лет, хронический гепатит В, цирроз и рак печени [1].

Учитывая то, что гепатит В рассматривается как вакциноуправляемая инфекция, ВОЗ в 2015 году опубликовала документ по ускорению прогресса его элиминации к 2030 г. [2]. Основной стратегией является улучшение диагностики и терапии, а также вакцинация всех детей в первые 24 часа после рождения [3]. В СЗФО РФ разработана программа по элиминации ОГВ и снижению числа

случаев ХГВ в 3 раза к 2025 г. при сохранении 95% охвата плановой вакцинацией детей и достижении 90% привитости взрослого населения к 2020 г. [4].

В России плановая вакцинация против ГВ в рамках Национального календаря прививок введена в 1999 г. и закреплена законом «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней» [5] и приказом МЗ РФ «Об утверждении национального календаря прививок и календаря прививок по эпидемическим показаниям» [6].

Специфическая иммунизация против гепатита В в рамках Национального календаря прививок осуществляется как моно-, так и комбинированными вакцинами (Бубо-Кок и Бубо-М и др.), содержащими рекомбинантный HBs антиген. Эффективность вакцинации во всем мире определяется на основании уровня антител к HBs антигену, уровень антител более 10ММЕ/мл считается протективным [2]. Определение титра антител позволяет оценить эффективность различных вакцин, включая длительность поствакцинального иммунитета, который зависит, в том числе, от возраста прививаемых. Так, например, из 1704 итальянских студентов в возрасте 24–26 лет 15,8% имели титры антител менее 10ММЕ/мл, причем 588 из них были привиты в возрасте до 1 года. Авторы обсуждают целесообразность ревакцинации для лиц с незащитными титрами [6].

Таблица 1. Вакцинные препараты и число детей, получивших вакцинацию этими препаратами

Название вакцины	n	%
Бубо-Кок	480	30
Комбиотех	240	15
ДНК-рекомбинантная	325	20,3
Бубо-М	177	11
Регевак	110	6,8
НВ-вакс	80	5
Эувакс	75	4,7
Энджерикс	65	4
Эбербиовак	50	3,2
Всего:	1602	100

Таблица 2. Титры anti-HBs IgG после вакцинации против гепатита В за все время наблюдения (2007–2013 гг.)

Уровни anti-HBs IgG	n	%
Выше 100 мМЕ/мл	913	57
99 – 40 мМЕ/мл	285	17,8
39 – 10 мМЕ/мл	198	12,4
Ниже 10 мМЕ/мл	206	12,8

В нашей стране, в соответствии с методическими указаниями Роспотребнадзора проводится серологический мониторинг для оценки уровня фактической защищенности от инфекций отдельных лиц, коллективов и населения в целом, а также оценка качества прививочной работы на конкретной территории и в конкретной организации здравоохранения. Для наблюдения за иммунитетом к гепатиту В определены индикаторные группы детей в возрасте 3–4 года и 16–17 лет. Среди привитых против гепатита В процент лиц с концентрацией антител менее 10 МЕ/л не должен превышать 10% [7].

Цель исследования: проведение анализа серологической эффективности и длительности сохранения специфического иммунитета у детей, привитых различными вакцинами против гепатита В в рамках национального календаря прививок на территории Санкт-Петербурга.

Материалы и методы исследования

В период 2007–2013 гг. в рамках реализации методических указаний по серологическому мониторингу за гепатитом В в Санкт-Петербурге под контролем Роспотребнадзора на базе городской лаборатории обследовано 1602 ребенка.

Вакцинация проводилась разными вакцинами, зарегистрированными в Российской Федерации, по схеме 0, 1, 6 месяцев жизни (табл. 1).

Уровень anti-HBs определялся в течение первого года после вакцинации (212 детей), через 1–3 года (267), через 3–5 лет (119) и свыше 5 лет (1004) после законченного курса вакцинации. Таким образом, проведена оценка иммунологической активности рекомбинантных вакцин против гепатита В у детей в течение 6 лет после законченного курса вакцинации по схеме 0, 1, 6 месяцев жизни.

Уровень anti-HBs IgG определялся с помощью ИФА тест-систем производства ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск) или ХЛИА на аппарате «Архитект» производства фирмы «Эббот». Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с помощью пакета прикладных программ Microsoft Exel 2000, StatSoft Statistica v 6.0 с использованием параметрических и непараметрических методов вариационной статистики.

Результаты и их обсуждение

У подавляющего большинства (87,2%) детей иммунизация против гепатита В по схеме 0, 1, 6 месяцев привела к формированию протективного иммунитета выше 10 мМЕ/мл, из них в 57% отмечались высокие титры (более 100 мМЕ/мл). Однако, 12,8% детей (206 человек из 1602) остались незащищенными от гепатита В (табл. 2).

При изучении иммунного ответа пациентов в зависимости от сроков, прошедших после законченного курса вакцинации, выявлено, что высокие титры антител (более 100 мМЕ/мл) чаще наблюдались у детей в первые 3 года после вакцинации (68,2%). При этом в сравнении титров незащищенных детей, обследованных после 1 года и через 3–5 лет после иммунизации, отмечается рост эффективности (94,1 против 91,5%), что, по-видимому, связано с замедленным, но высокоэффективным антителообразованием. С течением времени уровни антител снижались, и через 5 лет защитные титры сохранились только у 84,5% обследуемых, а вот число пациентов с отсутствием протективного иммунитета достоверно выросло с 8,5 до 15,5% (табл. 3.)

В ходе исследования не установлено существенной разницы в иммуногенности используемых вакцин. У большинства пациентов сразу после завершения активной иммунизации выявлялись антитела в защитном титре (табл. 4).

Таким образом, проведенное исследование подтвердило высокую эпидемиологическую и иммунологическую эффективность использования как импортных, так и отечественных вакцин против ГВ. Однако, полученные ре-

Таблица 3. Титры anti-HBs IgG после вакцинации против гепатита В в различные сроки наблюдения (2007–2013 гг.)

Титры anti-HBs IgG (мМЕ/мл)	Более 100		99 – 40		39 – 10		Менее 10		Всего
	%	n	%	n	%	n	%	n	
До 1 года после вакцинации (2007 г.)	60,4	128	21,7	46	9,4	20	8,5	18	212
1–3 л (2007–2009 гг.)	68,2	182	10,5	28	11,6	31	9,7	26	267
3–5 л (2009–2011 гг.)	65,5	78	19,3	23	9,3	11	5,9	7	119
Более 5 лет (2011–2013 гг.)	52,3	525	18,7	188	13,5	136	15,4*	155	1004
Всего		913		285		198		206	1602

* – $p < 0,01$ в сравнении с группой обследованных до 1 года после вакцинации

Таблица 4. Титры anti-HBs IgG после вакцинации против гепатита В различными вакцинами

Титры anti-HBs IgG Вакцины	Более 100 мМЕ/мл		99—40 мМЕ/мл		39—10 мМЕ/мл		Менее 10 мМЕ/мл		Всего
	%	n	%	n	%	n	%	n	
Бубо-Кок	55,8	268	18,2	87	13,3	64	12,7	61	480
Комбиотех	48,3	116	15	36	9,7	23	27,0	65	240
ДНК-рекомбинантная	62,8	204	18,7	61	9	29	9,5	31	325
Бубо-М	62,1	110	19,2	34	12,5	22	6,2	11	177
Регевак	54,5	60	18,2	20	17,3	19	10	11	110
НВ-Вакс	62,5	50	17,5	14	12,5	10	7,5	6	80
Эувакс	53,3	40	17,3	13	18,8	14	10,6	8	75
Энджерикс	60	39	17	11	13,8	9	9,2	6	65
Эбербиовак	52	26	18	9	16	8	14	7	50
Всего:		913		285		198		206	1602

зультаты свидетельствуют о том, что через 5 лет защитные титры антител сохраняются только у 84,5% обследуемых, а вот число пациентов с отсутствием протективного иммунитета достигает 15,5%.

Закключение

Данное исследование, проведенное на территории СЗФО РФ в целях осуществления плана ВОЗ по элиминации ВГВ к 2030 г. [3], выявило необходимость проведения ревакцинации против гепатита В через 5 лет после законченного курса вакцинации детей в возрасте до года, о чем свидетельствует рост числа серонегативных лиц с 8,5 до 15,5%. Вопрос о необходимости контроля титров антител перед проведением ревакцинации остается открытым. По всей видимости, это потребует большие затраты, в то время как особого смысла в этом нет: введение бустерной дозы неиммунному приведет к выработке иммунитета, иммунному — к повышению протективных значений титров антител.

Литература/References:

1. Горячева Л.Г., И.В. Шилова, С.М. Харит. Течение хронического гепатита В у детей, рожденных от матерей с НВ-вирусной инфекцией. *Детские инфекции*. 2015; 14(2): 22—24. [Goryacheva L.G., I.V. Shilova, S.M. Harit. The course of chronic hepatitis B in children born to mothers with HBV infection. *Detskie Infektsii=Children's infections*. 2015; 14 (2): 22—24. (In Russ.)]
2. Accelerating progress on HIV, tuberculosis, malaria, hepatitis and neglected tropical diseases. A new agenda for 2016—2030. World Health Organization, 2015: 64. ISBN 978 92 4 151013 4.
3. Hepatitis B vaccines. WHO position paper July 2017/7 JULY 2017, 92th YEAR/No 27, 2017, 92, 369—392. <http://www.who.int/wer>
4. О реализации Программы элиминации острого вирусного гепатита В на территориях Северо-Западного Федерального округа: информационно-методическое письмо. СПб: ФБУН НИИЭМ имени Пастера, 2016: 12. [On the implementation of the Program for the Elimination of Acute Hepatitis B Virus in the Territories of the North-West Federal District: Information and Methodological Letter. PSP: FBUN NIIEM named after Pasteur, 2016: 12. (In Russ.)]
5. Федеральный закон от 17 сентября 1998 г. № 15 «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней». [Federal Law of September 17, 1998, No. 15 «On the immunization of infectious diseases». (In Russ.)]
6. Приказ Минздрава России № 125н от 21.03.2014 г. «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемиче-

ским показателям»

[Order of the Ministry of Health of Russia No. 125n of March 21, 2014 «On the approval of the national calendar of preventive vaccinations and the calendar of preventive vaccinations for epidemic indications» (In Russ.)]

7. Coppola N., A.R. Corvino, S. De Pascalis, G. Signoriello, E. Di Fiore, A. Nienhaus, E. Sagnelli, M. Lamberti. The long-term immunogenicity of recombinant hepatitis B virus (HBV) vaccine: contribution of universal HBV vaccination in Italy. *BMC Infectious Diseases*. 2015; 15:149—156. DOI10.1186/s12879-015-0874-3
8. Организация и проведение серологического мониторинга состояния коллективного иммунитета к инфекциям, управляемым средствами специфической профилактики (дифтерия, столбняк, коклюш, корь, краснуха, эпидемический паротит, полиомиелит, гепатит В): Методические указания. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2011:19. [Organization and conduct of serological monitoring of the state of collective immunity to infections controlled by means of specific prevention (diphtheria, tetanus, whooping cough, measles, rubella, mumps, poliomyelitis, hepatitis B): Methodological guidelines. Moscow: Federal Center for Hygiene and Epidemiology of Rosпотребнадзор, 2011: 19. (In Russ.)]
9. Streinu-Cercel O., A. Streinu-Cercel, L. Proeşescu et al. Hepatitis B virus vaccination status of sixth year medical students. *BMC Infectious Diseases*. 2013, 13(Suppl 1):29.
10. Schillie S., T. Walker, S. Veselsky, S. Crowley, C. Dusek et al. Outcomes of Infants Born to Women. *PEDIATRICS*. May 2015; 135(5).

Информация о соавторах:

Горячева Л.Г., д.м.н, ведущий научный сотрудник, руководитель отдела вирусных гепатитов и заболеваний печени, Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Россия
L. Goryacheva, MD, the head is the leading research assistant of the Division of viral hepatitis and liver disease, Children's Scientific and Clinical Center for Infectious Diseases Federal Medical Biological Agency, St. Petersburg, Russia
Харит С.М. д.м.н, профессор, ведущий научный сотрудник, руководитель отдела профилактики инфекционных заболеваний, Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Россия
S. Harit, MD, professor, supervisor - leaded of the Department of Infectious Disease Prevention, Children's Scientific and Clinical Center for Infectious Diseases Federal Medical Biological Agency, St. Petersburg, Russia
Драп А.С., Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Россия
A. Drap, Children's Scientific and Clinical Center for Infectious Diseases Federal Medical Biological Agency, St. Petersburg, Russia
Окунева М.А., Управление Федеральной службы Роспотребнадзора по городу Санкт-Петербургу, Россия
M. Okuneva, Management of the Federal Service of the Rosпотребнадзор around the city to St. Petersburg, Russia