

Лонгитудинальный мониторинг поствакцинального иммунитета против гепатита В у детей после стандартной иммунизации на первом году жизни и оптимизация стратегии вакцинации

Е. О. Кочетова¹, В. Ф. Баикин², О. В. Шамшева¹, И. В. Полеско¹, В. Ф. Учайкин¹,
В. А. Конев¹, О. А. Майорова³, В. В. Белякова³, В. В. Горев⁴, Л. Б. Кононов⁴

¹Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова
Минздрава России, Москва

²Ивановская государственная медицинская академия Минздрава России, Иваново

³ГБУЗ «Центр крови имени О.К. Гаврилова ДЗМ», Москва, РФ

⁴ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ», Москва

Проведено клинико-лабораторное обследование 62 детей в возрасте 10–17 лет, вакцинированных против гепатита В по стандартной схеме (0–1–6 месяцев) на первом году жизни строго по Национальному календарю профилактических прививок в стандартной дозе (10 мкг рекомбинантного HBsAg) монокомпонентной вакциной.

У большинства детей (58%) были выявлены показатели сероконверсии HBsAg — anti-HBs-антитела. Это указывает на факт длительно сохраняющегося Grund-иммунитета — через 10–17 лет после своевременно выполненной 3-кратной иммунизации против гепатита В по стандартной схеме при отсутствии Booster-иммунизации (ревакцинации) в последующие возрастные периоды, включая детей с отягощенным преморбидным фоном (87,1% среди наблюдавшихся). Поскольку среди наблюдавшихся были дети с инвазивными медицинскими вмешательствами (50%), установленный факт отражает протективный эффект стандартной Grund-иммунизации даже у детей группы риска — с положительным парентеральным анамнезом. Вместе с тем, установлено, что после трехкратной иммунизации против гепатита В по стандартной схеме на первом году жизни, среди 62 детей в возрасте 10–17 лет доля серонегативных составила 42%. Низкие уровни антител (10–100 МЕ/л) определялись в 43% случаев, высокие (100–1000 МЕ/л) — в 15% случаев. Ни у одного ребенка не определялся уровень антител, превышающий значение >1000 МЕ/л. Указанные результаты требуют разработки новых подходов к иммунизации детей против гепатита В с обязательной ревакцинацией в старшем возрасте.

Ключевые слова: HBV-инфекция, вакцинация, группы риска, дети

Longitudinal monitoring of post-vaccination immunity against hepatitis B in children after standard immunization in the first year of life and optimization of vaccination strategy

Е. О. Kochetova¹, V. F. Balikin², O. V. Shamsheva¹, I. V. Polesko¹, V. F. Uchaykin¹, V. A. Konev¹, O. A. Mayorova³,
V. V. Belyakova³, V. V. Gorev⁴, L. B. Kononov⁴

¹Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

²Ivanovo State Medical Academy of the Ministry of Health of Russia, Ivanovo

³O. K. Gavrillov Blood Center, Russian Federation, Moscow

⁴Morozovskaya Children's City Clinical Hospital, Russian Federation, Moscow

A clinical and laboratory examination of 62 children aged 10–17 years vaccinated against hepatitis B according to the standard scheme (0–1–6 months) in the first year of life strictly according to the National Calendar of preventive vaccinations in a standard dose (10 micrograms of recombinant HBsAg) with a monocomponent vaccine was carried out.

The majority of children (58%) had indicators of seroconversion of HBsAg — anti-HBs-antibodies. This indicates the fact of long-lasting Grund immunity — 10–17 years after timely 3-fold immunization against hepatitis B according to the standard scheme at a standard dose (10 mcg of recombinant HBsAg in the first year of life in the absence of Wooster immunization (revaccination) in subsequent age periods, including children with a burdened premorbid background (87.1% among those observed). Since among those observed were children with invasive medical interventions (50%), the established fact reflects the protective effect of standard Grund immunization even in children at risk — with a positive parenteral history. At the same time, the total assessment of serological and molecular biological results found that after triple immunization against hepatitis B according to the standard scheme in the first year of life, out of 62 children aged 10–17 years, the proportion of seronegative was 42%. Low levels of antibodies (10–100 IU/l) were detected in 43% of cases, high (100–1000 IU/l) — in 15% of cases. No child had an antibody level exceeding >1000 IU/l. These results require the development of new approaches to immunization of children against hepatitis B with mandatory revaccination at an older age.

Keywords: HBV infection, vaccination, risk groups, children

Для цитирования: Кочетова Е.О., В.Ф. Баикин, О.В. Шамшева, И.В. Полеско, В.Ф. Учайкин, В.А. Конев, О.А. Майорова, В.В. Белякова, В.В. Горев, Л.Б. Кононов. Лонгитудинальный мониторинг поствакцинального иммунитета против гепатита В у детей после стандартной иммунизации на первом году жизни и оптимизация стратегии вакцинации. *Детские инфекции*. 2022; 21(3): 33-38. doi.org/10.22627/2072-8107-2022-21-3-33-38

For citation: Kochetova E.O., V.F. Balikin, O.V. Shamsheva, I.V. Polesko, V.F. Uchaykin, V.A. Konev, O.A. Mayorova, V.V. Belyakova, V.V. Gorev, L.B. Kononov. Longitudinal monitoring of post-vaccination immunity against hepatitis B in children after standard immunization in the first year of life and optimization of vaccination strategy. *Detskie Infektsii= Children's Infections*. 2022; 21(3): 33-38. doi.org/10.22627/2072-8107-2022-21-3-33-38

Информация об авторах:

Кочетова Екатерина Олеговна (Е. Кочетова), аспирант кафедры инфекционных болезней у детей, РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия; katerina.v1@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1657-6429>

Баикин Владимир Федорович (V. Balikin, MD, Professor), д.м.н., профессор, заведующий кафедрой детских инфекционных болезней и эпидемиологии имени профессора С.Д. Носова, Ивановская государственная медицинская академия, Иваново, Россия; balikin-vladimir@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7411-863X>

Шамшева Ольга Васильевна (O. Shamsheva, MD, Professor), д.м.н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней у детей, РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия; ch-infection@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6033-6695>

Полеско Ирина Васильевна (I. Polesko, MD, Professor), д.м.н., профессор кафедры кожных болезней и косметологии факультета дополнительного профессионального образования, РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия; irinapolesko@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6041-717X>
Учайкин Василий Федорович (V. Uchaykin, MD, Professor), академик РАН, д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней у детей, РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия; uchaikin@list.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2027-1513>
Конов Владимир Александрович (V. Konev, PhD, Associate Professor), к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней у детей, РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия; konev60@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1566-1771>
Майорова Ольга Андреевна (O. Mayorova, MD, Professor), д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина, РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия; главный врач ГБУЗ «Центр крови имени О.К. Гаврилова ДЗМ», Москва, Россия; olgamai@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8589-7122>
Белякова Вера Владимировна (V. Belyakova, PhD, Associate Professor), к.б.н., доцент кафедры гематологии и трансфузиологии имени академиков И.А. Кассирского и А.И. Воробьева, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, зав. Централизованной клинико-диагностической лабораторией ГБУЗ «Центр крови им. О.К. Гаврилова ДЗМ», Москва, Россия; BelyakovaVV@zdrav.mos.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8954-1281>
Горев Валерий Викторович (V. Gorev, PhD), к.м.н., главный врач ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ»; vgaler@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8272-3648>
Кононов Леонид Борисович (L. Kononov, PhD), к.м.н., заведующий отделением микрохирургии глаза, ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ», Москва, Россия; LKononov@morozdgbk.ru

Проводимая более 25 лет сплошная активная иммунизация против гепатита В детей и взрослых, включенная в Национальный календарь профилактических прививок в нашей стране, как основная мера профилактики, показала выраженный эпидемиологический, профилактический и социальный эффекты на уровне всей популяции населения. Так, по данным Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, снизилась доля острого вирусного гепатита В (далее — ОГВ) в структуре острых вирусных гепатитов (с 16% в 2012 г. до 13% в 2021 г.) и заболеваемость ОГВ в 7,2 раза (с 2,22 в 2012 г. до 0,31 в 2021 г. на 100 тыс. населения). В 2021 году в Российской Федерации было вакцинировано против гепатита В 2,29 млн человек (в 2020 г. — 2,15 млн), в том числе 1,43 млн детей. Охват своевременной вакцинацией против гепатита В детей возрасте 12 мес. в 2021 году составил 96,89 % (в 2020 г. — 96,72 %) [1]. В стране полностью нивелированы злокачественные формы ОГВ с субмассивным и массивным некрозом печени, 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 многократного пользования; строгий инфекционный контроль службы крови и трансплантологии с использованием детекции инфекционных маркеров ультра чувствительными серологическими и молекулярно-генетическими методами; инфекционный контроль в медицинских организациях за инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи; изменение стратегии инвазивных медицинских вмешательств и др. [2].

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 (далее — ХГВ) 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]. 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 (ламивудин, энтекавир, эмтрицитабин, тенофовир, вимлиди,

булевириды и др.), особенно при хронических и персистирующих формах инфекции по типу «носительства HBsAg» за счет формирования в ядре и протоплазме инфицированных гепатоцитов ковалентно-замкнутой кольцевидной ДНК [3]. Кроме того, в связи с проводимой в нашей стране более четверти века обязательной сплошной иммунизации против гепатита В детского и взрослого населения по Национальному календарю профилактических прививок, 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 (не собирается эпидемиологический анамнез в отношении HBV-инфекции, включая не только парентеральный анамнез, но и сексуальную трансмиссию); при иммунизации новорожденных практически не используется гепатект/неогепатект; нет наблюдения за детьми, рожденными с риском гемоконтактных инфекций, в том числе HBV-инфекции [4, 5, 6].

Особенно пораженными в настоящее время остаются маргинальные группы подросткового населения — потребители психоактивных веществ и, прежде всего, потребители инъекционных наркотиков, включая формы варе и др. 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 [7].

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 под-

ростков и в группах репродуктивного возраста, а самым значимым — вертикальная HBV-трансмиссия [8].

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 — папилломавирусной 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 [9].

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 [10].

Кроме того, растет число детей и подростков с молекулярно-таргетной терапией моноклональными антителами (лимфопролиферативные, аутоиммунные болезни и др.), приводящей к реактивации перинатальной HBV-инфекции [11].

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 и подростков. Именно «Оптимизация национального календаря прививок и календаря профилактических прививок по эпидемиологическим показаниям на основе данных доказательной медицины» является первоочередным и ведущим трендом в основных направлениях «Стратегии развития иммунопрофилактики инфекционных болезней на период до 2035 года» (Распоряжение Правительства РФ от 18 сентября 2020 г. № 2390-р Об утверждении Стратегии развития иммунопрофилактики инфекционных болезней на период до 2035 года).

Цель исследования: изучение эффективности иммунизации против гепатита В на первом году жизни при отсутствии ревакцинации в последующие возрастные периоды по мониторингу уровня anti-HBs антител у детей в возрасте до 18 лет и обоснование необходимости дифференцированного подхода к стратегии ревакцинации.

Материалы и методы исследования

Исследование проведено на базе ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы» в отделении микрохирургии глаза; ГБУЗ «Центр крови имени О.К. Гаврилова Департамента здравоохранения города Москвы»; ООО Центр вакцинопрофилактики «Диавакс».

Под наблюдением находились 62 ребенка в возрасте 10–17 лет 11 мес., вакцинированные против гепатита В по стандартной схеме (0–1–6 месяцев) на первом году жизни

строго по Национальному календарю профилактических прививок в стандартной дозе (10 мкг рекомбинантного HBsAg) монокомпонентной вакциной; исключены из наблюдения дети с иммунизацией, выполненной в отсроченные периоды по различным причинам, и иммунизированные по другим схемам. С целью оценки длительности сохранения поствакцинального иммунитета после Grund-иммунизации на первом году жизни из исследования исключены дети, у которых проводилась ревакцинация (Booster-иммунизация). Из наблюдения также исключены дети, в анамнезе у которых выявлен риск гемоконтактного инфицирования, включая скрытое инфицирование в виде «остаточного риска» при применении короткоживущих компонентов крови в условиях пребывания в медицинских учреждениях; дети, у которых использовались схемы экстренной иммунизации (0–1–2–12 мес.; 0–7–21 день), а также дети, у которых при иммунизации использовали «Гепатект», «Неогепатект» или «Антигеп».

Наблюдавшиеся 62 ребенка в возрасте от 10 до 17 лет 11 мес. (мальчиков было 38; девочек — 24) разделены на 2 сравниваемые группы: с 10 до 14 лет — 30 детей (дети препубертатного возраста), из них девочек было 12, мальчиков — 18; с 14 до 17 лет — 32 человека (дети препубертатного периода), из них подростков женского пола было 13, мужского пола — 19. Структурирование материала и дизайн исследования обусловлены двумя обстоятельствами. Дети препубертатного и пубертатного 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 и т.д.

Среди наблюдавшихся детей большинство имели отягощенный преморбидный фон. У 54 детей (87,1%) имела место патология глаз, в т.ч. болезни глаз (28), травматическое повреждение глаз (26). У 32 детей (51,6%) отмечались другие сопутствующие болезни, в т.ч. нервной системы (7), аллергические заболевания (15), заболевания костно-мышечной системы (1), болезни органов дыхания (2), болезни органов пищеварения (5), болезни мочевыделительной системы (2). У 31 ребенка (50,0%) имел место отягощенный перинатальный анамнез, а именно хирургические операции на глазах (25); операции в анамнезе (аппендэктомия (2), хирургическое лечение паховой грыжи (1), операция по поводу врожденного порока сердца (2), шунтирование барабанной перепонки (1)). Только 8 детей, которые в последующем оказались практически здоровыми, пребывали в отделении с провизорной целью на предмет обследования в отношении патологии глаз.

Обследование всех пациентов включало в себя: сбор и изучение анамнеза, сведения о профилактических прививках, учет места жительства, клинический осмотр, забор крови, а также лабораторные (серологические, молекулярно-биологические) методы исследования. Всем детям проводили следующие исследования: клинический анализ крови; биохимический анализ крови (аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, щелочная фосфатаза, мочевина, креатинин, общий билирубин, конъюгированный билирубин, неконъюгированный билирубин). Проводились исследования методом ELISA (ИФА): антиген (P24) и антитела (anti-HIV1,2) к антигенам HIV-1, HIV-2; anti-HCV; HBsAg и

суммарные антитела к *Tetrahymena pallidum*. В лаборатории ГБУЗ «Центр крови имени О.К. Гаврилова» дополнительно проводились исследования: anti-HBcог и anti-HBs методом иммунохемилюминисцентного анализа (ИХЛА) на анализаторе ARCHITECT. Молекулярно-биологическими методами (PCR — Polymerase Chain Reaction — полимеразная цепная реакция — ПЦР), Транскрипционно-опосредованная амплификация (Transcription-mediated amplification — TMA) исследовали DNA HBV, RNA HCV, RNA HIV-1 и HIV-2.

Статистическая обработка проведена с помощью языка программирования Python v3.8. Для количественных показателей определялся характер распределения (с помощью теста Шапиро-Уилка), среднее значение, стандартное отклонение, медиана, межквартильный, 95% доверительный интервал (ДИ), минимальное и максимальное значения. Для ряда количественных показателей, связанных с иммунным ответом, рассчитаны геометрические средние и геометрическое стандартное отклонение, а также 95% доверительный интервал геометрических средних. Для категориальных и качественных признаков определялась доля и абсолютное количество значений. Сравнительный анализ для нормального распределенных количественных признаков проводился на основании t-теста Уэлча (2 группы) или ANOVA (более 2-х групп) с последующим попарным сравнением групп; для ненормально распределенных количественных признаков — с помощью U-критерия Манна-Уитни (2 группы) или критерия Краскела-Уоллиса (более 2-х групп). Сравнительный анализ категориальных и качественных признаков проведен с использованием точного теста Фишера. Уровень значимости при проведении сравнительного и регрессионного анализа соответствует 0,05.

Результаты и их обсуждение

У всех детей, независимо от отягощенного преморбидного фона, отсутствовали клинико-лабораторные и инструментальные признаки поражения печени; в сыворотке крови отсутствовали конформаторные серологические и молекулярно-генетические маркеры HBV-инфицирования — HBsAg и anti-HBcог, DNA HBV. У большинства детей (58%) были выявлены показатели сероконверсии HBsAg — anti-HBs-антитела. Это указывает на факт длительно сохраняющегося Grund-иммунитета — через 10–17 лет 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. Установлено, что после трехкратной иммунизации против гепатита В по стандартной схеме на первом году жизни доля серонегативных лиц составила 42% из 62 детей в возрасте 10–17 лет (табл. 1). Низкие уровни антител (10–100 МЕ/л) определялись в 43% случаев, высокие (100–1000 МЕ/л) — в 15% случаев. Ни у одного ребенка не определялся уровень антител, превышающий значение >1000 МЕ/л (табл. 1).

Как следует из представленных в таблице 1 результатов, отмечался высокий удельный вес детей (53 из 62 наблюдавшихся — 85,5%), имеющих показатели anti-HBs антител на низком и неопределяемом уровнях, причем почти у половины обследуемых — у 26 детей (49,1%) в сыворотке крови показатели антител практически не выявлялись (ниже 10 МЕ/л).

Полученные результаты коррелируют с высоким удельным весом в когорте наблюдаемых детей (54 ребенка из 62 — 87,1%) с отягощенным преморбидным фоном, что отражает иммунокомпрометированность указанной группы детей. Полученные результаты указывают на 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 инфицированию при поступлении в организм значительных доз HBV. Это особенно актуально для подростков, так как в пубертатный период риски инфицирования резко возрастают. Репрезентативность полученных результатов показывают 95% значения доверительного интервала CI (ДИ), представленные в таблице 1.

Сравнительное сопоставление количественных показателей гуморального иммунного ответа на вакцинацию против HBV-инфекции после своевременно выполненной 3-кратной иммунизации против гепатита В по стандартной схеме в стандартной дозе на первом году жизни выявило ряд закономерностей, имеющих существенные различия в сравниваемых возрастных группах (табл. 2 и табл. 3).

Как показывает сравнительный анализ полученных результатов, представленных в таблицах 2 и 3, показатели гуморального иммунного ответа на вакцинацию против HBV-инфекции достоверно значимо различались в зависимости от возраста детей. 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 37% и 47% соответственно ($p < 0,05$); низкие уровни anti-HBs (10–100 МЕ/л) определялись в 43% и 44% соответственно ($p < 0,05$); доля лиц с высоким уровнем anti-HBs составила 20% и 9%, соответственно ($p < 0,05$).

Полученные результаты позволяют констатировать факт нарастания доли незащищенных от HBV-инфекции детей по мере взросления. Так, если удельный вес детей группы риска по HBV-инфицированию в возрасте 10–13 лет 11 мес. составляет 80%, то в возрастной группе 14–17 лет 11 мес. — 91% ($p < 0,05$). Следует особо подчеркнуть, что даже уровень anti-HBs 100–1000 МЕ/л при массивном инфицировании далеко не всегда защитит от HBV-инфекции, что наиболее значимо для подростков из групп высокого риска инфицирования (потребление ПАВ, выполняющих тату, пирсинг, имеющих сексуальные отношения, находящиеся/находившиеся в пенитенциарной системе и др.). Именно поэтому факт отсутствия детей-подростков с супер-протективным уровнем anti-HBs антител (более 1000 МЕ/л) является крайне тревожным и диктует объективную необходимость Booster-иммунизации детей старше 14 лет из группы высокого риска по HBV-инфицированию (высокая вероятность поступления в организм значительных доз HBV-вируса у этих подростков) высокими дозами вакцины или по усиленным схемам с одной стороны, а с другой — у детей пубертатного возраста необходимы контроль формирования иммунитета после ревакцинации и мониторинг HBV-инфекционного статуса.

Полученные данные статистически достоверны, что представлено в таблице 4.

Анализ материала, представленного в таблице 4 показывает, что доля серонегативных лиц (уровень anti-HBs антител менее 10 МЕ/л) с увеличением возраста ребенка достоверно нарастает и составляет в возрасте 10–13 лет 11 мес. 37%, а в возрасте 14–17 лет 11 мес. — 47%, что верифици-

Таблица 1. Показатели значений anti-HBs у детей в возрасте 10–17 лет 11 мес. после 3-кратной иммунизации против гепатита В по стандартной схеме на первом году жизни ($n = 62$)
Table 1. Indicators of anti-HBs values in children aged 10–17 years after triple immunization against hepatitis B according to the standard scheme in the first year of life ($n = 62$)

Уровни anti-HBs антител (МЕ/л)	Абс.	%	Средние значения anti-HBs антител	CI 95%
< 10 МЕ/л	26	42	1,26 ± 10,8	0,484–3,30
10–100 МЕ/л	27	43	28,3 ± 1,73	22,8–35,2
100–1000 МЕ/л	9	15	158,0 ± 1,27	132,0–189,0
> 1000 МЕ/л	0	0	–	–
Всего	62	100	9,87 ± 11,3	5,33–18,3

Таблица 2. Показатели значений anti-HBs у детей в возрасте 10–13 лет 11 мес. после 3-кратной иммунизации против гепатита В по стандартной схеме на первом году жизни ($n = 30$)
Table 2. Indicators of anti-HBs values in children aged 10–13 years after triple immunization against hepatitis B according to the standard scheme in the first year of life ($n = 30$)

Уровень anti-HBs антител, МЕ/л	Абс.	%	Средние значения anti-HBs антител	CI 95%
< 10	11	37	1,09 ± 12,2	0,203–5,87
10–100	13	43	24,8 ± 1,92	16,7–36,8
100–1000	6	20	160,0 ± 1,29	122,0–209,0
> 1000	0	0	–	–
Всего	30	100	11,4 ± 11,9	4,53–28,9

Таблица 3. Показатели значений anti-HBs у детей в возрасте 14–17 лет 11 мес. после 3-кратной иммунизации против гепатита В по стандартной схеме на первом году жизни ($n = 32$)
Table 3. Indicators of anti-HBs values in children aged 14–17 years 11 months. after triple immunization against hepatitis B according to the standard scheme in the first year of life ($n = 32$)

Уровень anti-HBs антител, МЕ/л	Абс.	%	Средние значения anti-HBs антител	CI 95%
< 10	15	47	1,41 ± 10,6	0,381–5,21
10–100	14	44	32,1 ± 1,52	25,3–40,9
100–1000	3	9	155,0 ± 1,27	85,3–280,0
> 1000	0	0	–	–
Всего	32	100	8,59 ± 11,1	3,61–20,4

руют значения критерия Пирсона Хи-квадрат. Достоверно на высоких значениях в сравниваемых возрастных группах детей сохраняется доля лиц с низким уровнем anti-HBs антител (10–100 МЕ/л) – 43% и 44% соответственно. Напротив, доля детей с протективным уровнем anti-HBs антител (100–1000 МЕ/л) в возрастной группе 14–17 лет 11 мес. достоверно ниже, более чем в 2 раза, в сравнении с группой детей в возрасте 10–13 лет 11 мес. – 9% и 20% соответственно (точный тест Фишера 0,482).

Заключение

Таким образом, проведенное исследование показало, что у детей в возрасте 10–17 лет 11 мес. после законченного курса своевременно выполненной 3-х кратной иммунизации против гепатита В по стандартной схеме в стандартной дозе (10 мкг рекомбинантного HBsAg) на первом году жизни при отсутствии Booster-иммунизации (ревак-

цинации) в последующие возрастные периоды не было выявлено ни одного случая инфицирования ВГВ, включая группу детей с отягощенным парентеральным анамнезом. Установленный факт отражает протективный эффект стандартной Grund-иммунизации даже у детей с положительным парентеральным анамнезом.

Установлен высокий удельный вес детей в возрасте старше 10 лет (53 из 62 наблюдавшихся – 85,5%), имеющих показатели anti-HBs антител на низком уровне – ниже 100 МЕ/л, причем из них почти у половины обследуемых – у 26 детей (49,1%) показатели антител были практически на не определяемом уровне – ниже 10 МЕ/л. Полученные результаты коррелировали с высоким удельным весом (54 ребенка из 62 наблюдавшихся – 87,1%) в когорте обследуемых детей с отягощенным преморбидным фоном, которые, вероятно, являлись иммунокомпрометированными. Установленные факты позволяют, с большой долей вероятности, считать де-

Таблица 4. Сравнительные показатели значений anti-HBs у детей в зависимости от возраста после 3-кратной иммунизации против гепатита В по стандартной схеме на первом году жизни ($n = 62$)
Table 4. Comparative indicators of anti-HBs values in children depending on age after triple immunization against hepatitis B according to the standard scheme in the first year of life ($n = 62$)

Уровень anti-HBs антител (МЕ/л)	Дети 10–13 лет 11 мес. ($n = 30$)	Дети 14–17 лет 11 мес. ($n = 32$)	Значимость различий (p)
< 10	11 (37%)	15 (47%)	$p1 - 0,710^*$
10–100	13 (43%)	14 (44%)	$p1 - 0,868^*$
100–1000	6 (20%)	3 (9%)	$p1 - 0,482^{**}$
> 1000	0 (0%)	0 (0%)	—

* — использован критерий Хи-квадрат Пирсона, ** — использован точный тест Фишера

тей старше 10 лет группой высокого риска по HBV-инфицированию и требующих обязательной Booster-иммунизации.

Сравнительное сопоставление количественных показателей гуморального иммунного ответа на вакцинацию против HBV-инфекции после своевременно выполненной 3-кратной иммунизации против гепатита В по стандартной схеме в стандартной дозе на первом году жизни в сравниваемых возрастных группах выявило закономерность роста доли незащищенных от HBV-инфекции детей по мере роста ребенка. Доля серонегативных лиц (уровень anti-HBs антител менее 10 МЕ/л) с увеличением возраста ребенка достоверно нарастает и составляет в возрасте 10–13 лет 11 мес. 37%, а в возрасте 14–17 лет 11 мес. — 47%. Удельный вес детей с протективным уровнем anti-HBs антител (100–1000 МЕ/л) снижается — в возрастной группе 14–17 лет 11 мес. достоверно ниже, более чем в 2 раза, в сравнении с группой детей в возрасте 10–13 лет 11 мес. — 9% и 20% соответственно.

Дети в возрасте старше 10 лет, вакцинированные против гепатита В по стандартной схеме (0–1–6 месяцев) на первом году жизни по Национальному календарю профилактических прививок в стандартной дозе (10 мкг рекомбинантного HBsAg) монокомпонентной вакциной, требуют изменения стратегии иммунизации с дифференцированным подходом к ревакцинации. Все дети в возрасте от 10 до 13 лет 11 мес. требуют однократной Booster-иммунизации в стандартных дозах. Дети с отягощенным преморбидным фоном требуют контроля выработки антител и, если будет установлен уровень anti-HBs ниже протективного, необходима повторная Booster-иммунизация. Детям в возрасте 14–17 лет 11 мес., особенно из группы лиц с молекулярно-таргетной терапией моноклональными антителами (лимфопротективные, аутоиммунные болезни и др.), требующим выработки высокого уровня anti-HBs (100–1000 МЕ/л) для защиты организма при попадании значительных доз HBV-вируса, а также подросткам из групп высокого риска HBV-инфицирования необходима Booster-иммунизация высокими дозами вакцины или по усиленным схемам ревакцинации, также контроль формирования иммунитета после ревакцинации.

Литература/References:

1. 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, 2022:340.
 [On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2021: State report. M.: Fed-

- eral Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, 2022:340. (In Russ.)]
2. 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. [On approval of sanitary rules and norms of SanPiN 3.3686-21 «Sanitary and epidemiological requirements for the prevention of infectious diseases»: Resolution of the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation No. 4 dated 28.01.2021 (In Russ.)]
3. Shi Y, Zheng M. Hepatitis B virus persistence and reactivation. *BMJ*. 2020 Sep 1; 370:m2200.
4. Off JJ, Stevens GA, Groeger J, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. *Vaccine*. 2012; 30:2212–9.
5. Yuan Q, Wang F, Zheng H, Zhang G, Miao N, Sun X, Woodring J, Chan P, Cui F. Hepatitis B vaccination coverage among health care workers in China. *PLoS One*. 2019; 14(5): e0216598.
6. Горячева Л.Г., Венцловайте Н.Д., Грешнякова В.А. Вирусные гепатиты у детей: состояние и перспективы решения проблемы. Детские инфекции. 2021. 20(4):99–107.
 [Goryacheva L.G., Venclovaite N.D., Greshnyakova V.A. Viral hepatitis in children: the state and prospects of solving the problem. *Det'skie Infektsii=Children's Infections*. 2021. 20(4):99–107. (In Russ) <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-4-35-41>]
7. Liu JF, Chen TY, Zhao YR. Vertical transmission of hepatitis B virus: propositions and future directions. *Chin Med J (Engl)*. 2021 Oct 11; 134(23):2825–2831.
8. Chen Q, Liu J, He Y, Yang L, Luo H, Wang Y, Zhang X, Li N. Prevalence of HBsAg among reproductive age couples in Chongqing: A population-based, cross-sectional study. *PLoS One*. 2021, Nov 15; 16(11):e0260028.
9. Алсалих Н.Д., Сычев Д.А., Потемкин И.А., Кюрегян К.К., Михайлов М.И. Распространенность серологических маркеров вирусных гепатитов среди трудовых мигрантов, прибывающих в Российскую Федерацию. Журнал инфектологии. 2017; 9(2): 80–85.
 [Alsalkh N.D., Sychev D.A., Potemkin I.A., Kyuregyan K.K., Mikhailov M.I. Prevalence of serological markers of viral hepatitis among migrant workers arriving in the Russian Federation. *Zhurnal Infektologii=Journal of Infectology*. 2017; 9(2):80–85. (In Russ)]
10. Stefanati A, Bolognesi N, Sandri F, Dini G, Massa E, Montecucco A, Lupi S, Gabutti G. Long-term persistency of hepatitis B immunity: an observational cross-sectional study on medical students and resident doctors. *J Prev Med Hyg*. 2019 Sep 30; 60(3):E184-E190.
11. Huang YH, Hsiao LT, Hong YC, Chiou TJ, Yu YB, Gau JP, et al. Randomized controlled trial of entecavir prophylaxis for rituximab-associated hepatitis B virus reactivation in patients with lymphoma and resolved hepatitis B. *J Clin Oncol*. 2013; 31:2765–72.

Статья поступила 24.03.2022

Конфликт интересов: Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.
 Conflict of interest: The author confirmed the absence conflict of interest, financial support, which should be reported.