

ОБОСНОВАНИЕ И ВОЗМОЖНОСТИ РЕВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА В



ХАМИДУЛИНА А.А.,
ассистент кафедры педиатрии
медицинского факультета
им. Т.З. Биктимирова Инсти-

тута медицины, экологии и физической культуры
ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный универ-
ситет», solovyanna@gmail.com

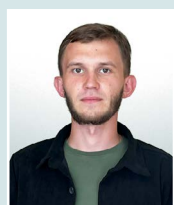


СОЛОВЬЕВА И.Л.,
д.м.н., профессор, заведу-
ющая кафедрой педиатрии
медицинского факультета
им. Т.З. Биктимирова Института медицины, экологи-

и физической культуры ФГБОУ ВО «Ульяновский
государственный университет», irsol126@mail.ru



ИСАЕВА Д.А.,
ординатор кафедры педиатрии
медицинского факульте-
та им. Т.З. Биктимирова Ин-
ститута медицины, экологи-
и физической культуры
ФГБОУ ВО «Ульяновский го-
сударственный университет»,
isaeva.200399@gmail.com



САШКОВ И.В.,
врач-травматолог-ортопед
ГУЗ «Новоульяновская город-
ская больница им. А.Ф. Аль-
берт», sashkov.i.van@mail.ru



КОСТИНОВ М.П.,
член-корреспондент РАН,
д.м.н., профессор, заведу-
ющий лабораторией вак-
цинопрофилактики и имму-
нотерапии аллергических
заболеваний ФГБНУ «Науч-
но-исследовательский ин-
ститут вакцин и сывороток
им. И.И. Мечникова», заведу-

ющий кафедрой эпидемиологии и современных
технологий вакцинации ФГАОУ ВО Первый Москов-
ский государственный медицинский университет
имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сече-
новский Университет), заслуженный деятель на-
уки Российской Федерации, monolit.96@mail.ru

**Работа посвящена изучению на-
пряженности поствакцинального
иммунитета против вирусного гепа-
тита В у лиц с завершенной иммуни-
зацией, а также обоснованию под-
ходов к проведению ревакцинации.**

Ключевые слова: вирусный гепатит В, диф-
терия, столбняк, поствакцинальный имму-
нитет, антиНВs, ревакцинация.

JUSTIFICATION AND CAPABILITIES OF REVACCINATION AGAINST VIRAL HEPATITIS B

Khamidulina A., Soloveva I., Isaeva D.,
Sashkov I., Kostinov M.

The paper is devoted to the study of the in-
tensity of postvaccinal immunity against viral
hepatitis B in persons with completed vacci-
nation course as well as to justification of ap-
proaches to revaccination.

Key words: viral hepatitis B, diphtheria, teta-
nus, postvaccinal immunity, anti-НВs, revac-
cination.

Введение

С началом введения вакцинопрофилакти-
тики против вирусного гепатита В (ВГВ) до-
стигнуты определенные успехи. Стоит отме-
тить, что в 1995 г. заболеваемость составляла
35,6 чел. на 100 тыс. населения, было пол-
миллиона носителей. По отчетам, в 2023 г.
этот показатель составил 0,33 чел. на 100
тыс. населения [1, 2]. Увеличение охвата
возрастных групп вакцинацией привело к
снижению заболеваемости гепатитом В, од-
нако не до конца изучен вопрос о длительно-
сти сохранения поствакцинальных антител.
По данным исследований авторов статьи и
других авторов, в группах с разным уровнем
здоровья, а также по прошествии времени
от даты заверченной вакцинации отмечает-
ся снижение уровня поствакцинальных ан-
тител к НВs антигену (антиНВs) вплоть до
неопределяемого [3, 4, 5]. Возможно, спо-
собами решения этой проблемы могут по-
служить мониторинг поствакцинальных ан-
тител и введение бустерной дозы вакцины
против гепатита В.

Цель исследования

Изучение напряженности поствакцинального иммунитета против вирусного гепатита В спустя 17 лет у лиц с завершенной иммунизацией и обоснование подходов к проведению ревакцинации.

Материалы и методы

Проведено проспективное открытое исследование по оценке поствакцинальных антител к HBs антигену у студентов медицинского факультета им. Т.З. Биктимирова Института медицины, экологии и физической культуры Ульяновского госуниверситета до и после ревакцинации против ВГВ. В исследовании приняли участие 65 чел. в возрасте 24 лет, у которых на момент наблюдения прошло 17 лет после вакцинации против ВГВ, 45 из них дали согласие на ревакцинацию.

Учеными критерии включения и исключения при проведении проспективного исследования.

Критерии включения: письменное согласие на участие в исследовании. Все участники исследования были ранее вакцинированы в возрасте 7 лет по стандартной схеме 0–1–6 мес. согласно рекомендациям, предусмотренной инструкцией по введению рекомбинантной вакцины против вирусного гепатита В.

Критерии исключения: отзыв согласия об участии в исследовании, отсутствие сведений о проведенной вакцинации или ее проведение с нарушением схемы вакцинации.

Для ревакцинации добровольцев использовали отечественный препарат Бубо®-М (Вакцина комбинированная гепатита В и анатоксина дифтерийно-столбнячного с уменьшенным содержанием антигенов адсорбированная жидкая). Согласно инструкции по использованию Бубо®-М в составе комбинированной вакцины имеются три компонента: антиген вируса гепатита В – поверхностный рекомбинантный (HBsAg, серотип ау и/или ад, 10 мкг), дифтерийный анатоксин – 5 Lf (флокулирующих единиц), столбнячный анатоксин – 5 ЕС (антитоксинсвязывающих единиц). Вспомогательные вещества: алюминия гидроксид (Al₃⁺) – 0,45 мг, тиомерсал – 25 мкг. Показания для использования вакцины Бубо®-М – профилактика у непривитых лиц и ревакцинация по показаниям против вирусного гепатита В, дифтерии и столбняка у детей старше 6 лет, подростков и взрослых (инструкция по медицинскому применению вакцины РУ № Р N000048/01).

Определение уровня антител к HBs-антигену проведено методом иммуноферментного анализа с использованием тест-системы «Вектоген В – HBs-антиген-стрип». Определение антител к дифтерии и столбняку осуществлено методом иммуноферментного анализа (Anti-Diphtheria Toxoid ELISA) для количественного *in vitro* определения антител класса IgG к дифтерийному анатоксину (Diphtheria toxoid) и столбнячному анатоксину антитела класса IgG EI 2060-9601 G (Anti-Tetanus Toxoid ELISA (IgG)) в сыворотке и плазме крови человека (Euroimmun, Германия).

Статическая обработка данных проводилась с использованием аналитического пакета Microsoft Office Excel 2010 и программы Prism9 (GraphPad, США). Количественные значения оценивали на соответствие нормальному распределению по критерию Шапиро–Уилка с указанием медианы и межквартильного размаха (IQR). Различия по количественным признакам проверены критериями непараметрической статистики: для оценки независимых выборок использовался U-критерий Манна–Уитни, сравнительный анализ зависимых выборок проведен по T-критерию Вилкоксона. Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Уровень антител в динамике наблюдения представлен в виде медианы (Me) и межквартильного размаха [Q1; Q3].

Проводимое научное исследование было рассмотрено и одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» (протокол № 10 от 4 октября 2021 г.).

Результаты

Проведены исследования уровня антиHBS у студентов, у которых завершена вакцинация против ВГВ была 17 лет назад. Оказалось, что у участников исследования в 39,5% случаев выявлены антиHBS в значениях от 0,0 до 10,0 мМЕ/мл, что позволило считать их серонегативными. Практически столько же студентов (39,6%) имели значения антиHBS на низкозащитном уровне (10,0–100,0 мМЕ/мл). Таких лиц принято относить к условно защищенным. Значения на среднезащитном уровне (100–1 000 мМЕ/мл) определялись в 20,9% случаев. В целом всего 60,5% ранее привитых против вирусного гепатита В имели антиHBS на защитном уровне. С учетом полученных данных им была проведена ревакцинация с использованием вакцины Бубо®-М. Выбор данного типа вакцины обусловлен тем, что по времени участники исследования подлежали ревакцинации против дифтерии и столбняка.

Показано, что уровень антиНВs после ревакцинации имел достоверный прирост при 100% сероконверсии. Исходно у лиц, вступающих в ревакцинацию, медиана антиНВs была 14,6 мМЕ/мл (Ме 2,4–80,0 мМЕ/мл), рис. 1.

После проведенной ревакцинации вакциной Бубо®-М отмечен достоверный прирост антител, поскольку через 1 мес. медиана антиНВs увеличилась до 974,05 (Ме 840,0–1016,10) мМЕ/мл при 100%-м уровне сероконверсии (рис. 1). Через 6 мес. после ревакцинации зарегистрировано снижение уровня антиНВs до 179,10 мМЕ/мл (Ме 107,80–315,79) с появлением антител ниже 10,0 мМЕ/мл в 3,4% случаев, что совпадает по динамике снижения антител с данными авторов статьи и других исследователей при проведении первичной вакцинации против ВГВ [3, 4, 5]. Тем не менее и через 6 мес. уровень антител был выше исходного в 12,3 раза, чем до ревакцинации.

Исходный уровень антител к столбнячному анатоксину определялся на защитном уровне 0,52 МЕ/мл при отсутствии серонегативных лиц (рис. 2). Защитными считаются уровни антител к столбнячному анатоксину более 0,1–0,5 МЕ/мл, тем не менее в инструкции по определению антител имеются указания, что «таким лицам необходим серологический контроль поствакцинального иммунитета с рекомендациями проведения как минимум через 3 года ревакцинации против столбняка».

Через 1 мес. после введения вакцины Бубо®-М произошел трехкратный прирост IgG к столбнячному анатоксину до 1,56 МЕ/мл (Ме 0,12–1,59). Через 6 мес. после ревакцинации отмечено незначительное снижение антител до 1,31 МЕ/мл без статистически значимых различий.

В данном исследовании IgG к дифтерийному анатоксину до ревакцинации определялись на уровне 0,18 МЕ/мл (Ме 0,11–0,23) при отсутствии серонегативных лиц (рис. 3). Защитным уровнем антител к дифтерийному анатоксину считаются значения $\geq 0,1$ МЕ/мл. Через 1 мес. после ревакцинации Бубо®-М произошел прирост антител, и они определялись на уровне 0,21 МЕ/мл (Ме 0,21–0,26). Через 6 мес. антитела к дифтерии по-прежнему сохранялись на защитном уровне 0,24 МЕ/мл (Ме 0,22–0,23).

Обсуждение

Внедрение вакцинопрофилактики против ВГВ значительно снизило распространенность вируса гепатита В. Тем не менее,

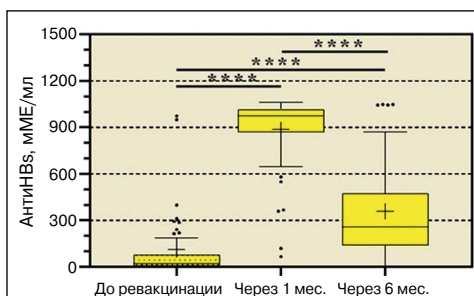


Рис. 1. Уровень антиНВs у студентов после ревакцинации против вирусного гепатита В вакциной Бубо®-М (мМЕ/мл). Примечания: * – $p < 0,001$ (уровень статистической значимости до и после ревакцинации через 1 мес.); * – $p < 0,001$ (уровень статистической значимости до и после ревакцинации через 6 мес.); + – среднее значение; • – аномальное значение (выбросы).

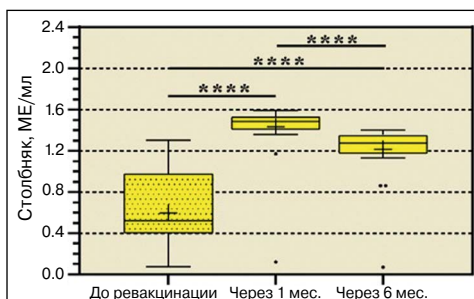


Рис. 2. Уровень IgG антител к столбняку после ревакцинации вакциной Бубо®-М у студентов (МЕ/мл). Примечания: см. рис. 1.

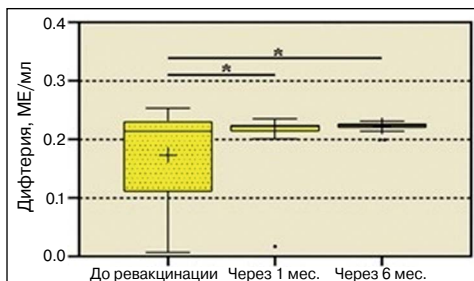


Рис. 3. Уровень IgG к дифтерии после ревакцинации с использованием вакцины Бубо®-М у студентов (МЕ/мл). Примечания: см. рис. 1.

согласно оценкам ВОЗ, в мире на 2022 г. насчитывалось 257 млн чел., живущих с хронической инфекцией, вызванной вирусом гепатита В. Ежегодно от хронического ВГВ умирает почти 900 000 чел. [6]. Заболеваемость острым гепатитом В (ОГВ) регистрируется и в детском возрасте: так, у детей до 17 лет в 2022 г. было выявлено 15 случаев ОГВ в 13 регионах России, в том числе 2 случая смерти [2]. В 2023 г. в Российской Федерации выявлено 490 случаев остро-

го вирусного гепатита В, из них у детей до 17 лет – 16 (0,05 на 100 тыс. детей). Хронические формы вирусного гепатита В (первые установленные) составили 40,17 на 100 тыс. населения, среди детей этот показатель составил 1,35 на 100 тыс. детей. Данные обстоятельства создают предпосылки для изучения причин сохраняющейся заболеваемости ВГВ и рассмотрения возможности проведения ревакцинации [7, 8]. Ранее исследователями рассматривались вопросы проведения ревакцинации против ОГВ, и на этот счет существует три точки зрения. *Первая:* наличие HBsAg-специфической памяти не требует введения ревакцинирующей дозы вакцины. *Вторая:* иммунологическая память способна обеспечивать защиту организма от ВГВ в среднем на 8–12 лет. *Третья:* длительность иммунологической защиты – до 18–20 лет [9, 10, 11, 12]. Исследования в этом направлении ведутся, и в 2024 г. Е.О. Кочетовой с соавторами доложены результаты успешной ревакцинации против ВГВ с использованием рекомбинантной дрожжевой вакцины [13].

Таким образом, снижение уровня антиHBs вплоть до неопределяемого у 39,5% студентов по прошествии 17 лет после завершённой вакцинации против ВГВ диктует необходимость проведения ревак-

цинации. В связи с этим авторами была проведена ревакцинация против ВГВ препаратом Бубо®-М, совпадающая по срокам с ревакцинацией против дифтерии и столбняка. В результате проведенных исследований был зарегистрирован прирост антиHBs, IgG-антител к дифтерии и столбняку при 100%-й сероконверсии. В исследовании отмечено, что спустя 6 мес. после ревакцинации так же, как и при первичной вакцинации, началось снижение уровня IgG-антител против ВГВ, но его значения оказались все же выше исходных в 12,3 раза. Уровни антител к дифтерийному и столбнячному анатоксину не имели достоверных различий через 1 и 6 мес.

Выводы

1. Утрата защитных уровней антиHBs через 17 лет у лиц, привитых против ВГВ по стандартной схеме, произошла в 39,5% случаев.

2. Использование вакцины Бубо®-М для ревакцинации лиц молодого возраста против ВГВ, приуроченное к плановой ревакцинации против дифтерии и столбняка в декретированные сроки национального календаря прививок, позволяет восстановить на защитном уровне антиHBs у всех ревакцинированных.

Литература

1. О состоянии заболеваемости вирусными гепатитами В и С. Письмо Государственного комитета санитарно-эпидемиологического надзора Российской Федерации от 13.08.1996 г. № И/155-12.
2. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году. Государственный доклад // М. – Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. – 2024. – С. 364.
3. Соловьева И.Л., Костинов М.П., Кусельман А.И., Галич Е.Н., Черданцев А.П., Борисова В.Н., Соловьева А.А., Полищук В.Б., Костинов А.М., Закураева К.А., Ланков В.А. Особенности формирования специфического иммунитета после вакцинации против вирусного гепатита В у детей с рекуррентными респираторными заболеваниями // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2018. – Т. 97, № 2. – С. 140–146. – doi: 10.24110/0031-403X-2018-97-2-140-146
4. Соловьева И.Л., Костинов М.П., Кусельман А.И. Особенности вакцинации детей с измененным преморбидным фоном против гепатита В, кори, эпидемического паротита // Ульяновск. – УлГУ. – 2006. – С. 296.
5. Соловьева И.Л., Костинов М.П., Кусельман А.И., Микава Е.И., Борисова В.Н., Калманова В.П., Даниловский Н.М., Леготина Е.В., Ерешенко А.Н. Напряженность специфического иммунитета у детей с аллергическими заболеваниями при вакцинации против гепатита В // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2005. – № 1 (20). – С. 28–30.
6. Часто задаваемые вопросы: новые рекомендации ВОЗ по профилактике передачи вируса гепатита В от матери ребенку // Всемирная организация здравоохранения [сайт]. – 2020.
7. Вакцинация против гепатита В, гриппа и краснухи взрослых пациентов с хроническими заболеваниями. Руководство. Под ред. М.П. Костинова, В.В. Зверева. – М. – МДВ. – 2009: 196.
8. Костинов М.П. Вакцинация взрослых – от стратегии к тактике. Руководство для врачей. – М. – МДВ. – 2020: 248.
9. Акимкин В.Г., Семененко Т.А. Эпидемиологическая и иммунологическая эффективность вакцинации медицинских работников против гепатита В // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2017. – Т. 16, № 4. – С. 52–57. doi: 10.31631/2073-3046-2017-16-4-52-57
10. Шулакова Н.И. Эпидемиологическая и иммунологическая эффективность массовой вакцинации населения России против гепатита В: дис. ... д-ра мед. наук. – М. – 2017. – С. 209.
11. Klushkina V.V., Kyuregyan K.K., Kozhanova T.V., Popova O.E., Dubrovina P.G., Isaeva O.V., Gordeychuk I.V., Mikhailov M.I. Impact of universal hepatitis B vaccination on prevalence, infection-associated morbidity and mortality and circulation of immune escape variants in Russia // PLoS One. – 2016; 11(6): e0157161. doi: 10.1371/journal.pone.0157161
12. Li X., Xu Y., Dong Y., Yang X., Ye B., Wang Y., Chen Y. Monitoring the efficacy of infant hepatitis B vaccination and revaccination in 0- to 8-year-old children: Protective anti-HBs levels and cellular immune responses // Vaccine. – 2018; 36 (18): 2442–2449. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.03.044
13. Кочетова Е.О. Характеристика иммунного ответа через 10 и более лет после вакцинации против гепатита В: дис. ... канд. мед. наук. – М., 2023. – 98 с.