



Высоцкая В.С.¹ ✉, Коломиец Н.Д.², Глинская И.Н.¹, Василевская А.Е.¹, Романова О.Н.³

¹ Республиканский центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья, Минск, Беларусь

² Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

³ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Некоторые результаты изучения эффективности вакцинации против гепатита В в Республике Беларусь

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 07.12.2021

Принята: 18.03.2022

Контакты: w-veronika@outlook.com

Резюме

Цель. Предварительное изучение распространенности маркеров гепатита В и эффективности вакцинации против вируса гепатита В (hepatitis B virus – HBV) в отдельных группах условно здорового населения Республики Беларусь.

Материалы и методы. Проведены оценка наличия протективного иммунного ответа к HBV путем определения антител к его поверхностному белку HBs-антигену (anti-HBs), а также исследование на наличие суммарных антител к HB-core антигену HBV (anti-HBc) как косвенного маркера контакта пациента с вирусом. Серопротективной концентрацией anti-HBs в сыворотке крови считали 10 мМЕ/мл и выше (ИФА, тест-системы производства АО «Вектор-Бест» (Российская Федерация)).

Результаты. Полный курс вакцинации против гепатита В обеспечивает формирование протективного иммунитета у 84,38% обследованных лиц. Доля серопозитивных лиц сокращается с увеличением времени, прошедшего после завершения вакцинации. Результаты исследования демонстрируют наличие 19,61% серонегативных лиц из числа обследованных через 10 и более лет после последней введенной дозы вакцины. Обследование 288 лиц с отрицательным результатом наличия HBsAg выявило 52 человек – 18,06%, имеющих anti-HBc.

Заключение. В целях оценки и контроля эффективности проводимой вакцинации против HBV целесообразны формирование и внедрение вакцинального серологического аудита в группах риска и оптимизация тактики вакцинации взрослых лиц.

Ключевые слова: гепатит В, HBV, anti-HBs, anti-HBc, иммунизация, протективный уровень антител

Vysotskaya V.¹ ✉, Kolomiets N.², Hlinskaya I.¹, Vasilevskaya A.¹, Ramanava O.³

¹ Republican Centre of Hygiene, Epidemiology and Public Health, Minsk, Belarus

² Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

³ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Some Results of Studying the Efficiency of Vaccination Against Hepatitis B in the Republic of Belarus

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 07.12.2021

Accepted: 18.03.2022

Contacts: w-veronika@outlook.com

Abstract

Purpose. Preliminary study of the prevalence of hepatitis B markers and the effectiveness of hepatitis virus (HBV) vaccination in certain groups of conditionally healthy population of the Republic of Belarus.

Materials and methods. The presence of a protective immune response to hepatitis B virus was evaluated by determination of antibodies to the surface antigen of HB virus (anti-HBs), as well as a study for the presence of total antibodies to the HB-core antigen of HB virus (anti-HBc), as an indirect marker of patient's contact with HB virus. Seroprotective concentration of specific antibodies in blood serum was considered to be 10 mIU/ml and higher (IFA, test systems manufactured by Vector Best JSC (Russian Federation)).

Results. The full course of hepatitis B vaccination ensures the formation of protective immunity in 84.38% of the examined persons. The proportion of seropositive individuals decreases with the increase in the time elapsed after the completion of vaccination. The study results demonstrate the presence of 19.61% of seronegative individuals examined 10 years or more after the last vaccine dose administered. A survey of 288 people with a negative result of HBsAg revealed 52 people – 18.06% with anti-HBc.

Conclusion. In order to assess and monitor the effectiveness of vaccinations against HBV, it is advisable to form and implement a vaccine serological audit in "risk groups" and optimize the vaccination tactics of adults.

Keywords: hepatitis B, anti-HBsAg, anti-HBc, immunization, protective level of antibodies

■ ВВЕДЕНИЕ

Гепатит В (ГВ) сохраняет позицию одной из актуальных медико-социальных проблем современности. Этот факт подтверждают оценки Всемирной организации здравоохранения за 2019 год:

- число первично инфицированных составило около 1,5 млн человек;
- в мире проживало 296 млн человек, имеющих позитивный результат исследования на поверхностный антиген вируса гепатита В – HBsAg HBV;
- от цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы в исходе ГВ умерло 820 тыс. человек;
- только 10% лиц, живущих с ГВ, знали о наличии у них инфекции, из всех диагностированных пациентов на лечении находились лишь 22% человек.

Ведущая роль в борьбе с ГВ принадлежит вакцинации, и ГВ относится к инфекциям, управляемым средствами специфической профилактики. Применяемые в настоящее время рекомбинантные вакцины против HBV имеют доказанный профиль иммуногенности и безопасности. Однако, несмотря на наличие эффективных препаратов, существуют группы лиц, слабо отвечающих на проводимую вакцинацию [1].

Проведение вакцинации в рамках национальных программ иммунизации в разных странах мира, в том числе в Республике Беларусь, способствовало существенно снижению заболеваемости ГВ, прежде всего сокращению числа новых случаев заражения среди детей [2]. В Беларуси в многолетней динамике заболеваемости ГВ отмечается выраженная многолетняя тенденция к снижению заболеваемости острым ГВ (Т пр. $-14,6\%$) и стабильная тенденция в отношении хронического ГВ (Т пр. $+0,5\%$).

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Предварительное изучение распространенности маркеров HBV и эффективности вакцинации против HBV в отдельных группах условно здорового населения Республики Беларусь.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Настоящее исследование выполнено в рамках проекта «Оценка иммунологической и эпидемиологической эффективности иммунизации против вирусного гепатита В в различных возрастных группах населения, оценка иммунного статуса в отношении вируса гепатита В среди «групп риска», утвержденного Министерством здравоохранения Республики Беларусь.

Представленная часть анализа основана на исследовании 288 человек в возрасте 20–79 лет, у которых в анамнезе отсутствовали сведения о перенесенной ранее любой форме ГВ-инфекции и в медицинской документации имелись сведения о полном курсе вакцинации против ГВ. Обследование проведено среди трех групп потенциально высокого риска инфицирования HBV – пациенты отделений гемодиализа, медицинские работники и лица, проживающие в очагах с пациентами, у которых установлен диагноз любой формы ГВ (проживающие в очагах ГВ). В качестве контрольной группы исследованы сыворотки крови лиц, не относящихся к вышеуказанным группам. Сведения о проведенных прививках против HBV были получены из медицинской документации. Все обследованные лица подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Все сыворотки крови были протестированы на наличие HBsAg HBV и суммарных антител к HB-core антигену HBV (anti-HBc) как косвенного маркера контакта пациента с вирусом. Наличие протективного иммунного ответа к HBV устанавливали путем определения антител к поверхностному антигену HBV (anti-HBs), серопротективной концентрацией специфических антител в сыворотке крови считали 10 мМЕ/мл и выше.

Исследование сывороток крови выполнялось в лаборатории диагностики ВИЧ/СПИД государственного учреждения «Республиканский центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья» стандартными методами иммуноферментного анализа тест-системами производства АО «Вектор-Бест» (Российская Федерация) в соответствии с рекомендациями производителя.



Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы MS Excel 2010 и Statistica.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследовании сывороток на наличие HBs антигена положительных находок не было. По полученным нами данным, у подавляющего большинства – 243 (84,38%, 95% ДИ: 79,35–88,11%) из 288 обследованных лиц – полный курс вакцинации (три дозы вакцины) привел к формированию протективного иммунного ответа, поскольку уровень антител к HBs антигену составил 10 мМЕ/мл и выше (см. таблицу).

Вместе с тем 15,62% (45 человек из 288) на момент обследования оказались не защищенными от ГВ. В возрастной категории 40–69 лет доля неиммунных лиц

Распространенность маркеров HBV в отдельных группах обследованных лиц

Контингент	Всего обследовано (абс.)	anti-HBs (+) anti-HBc (+)		anti-HBs (+) anti-HBc (–)		anti-HBs (–) anti-HBc (+)		anti-HBs (–) anti-HBc (–)	
		абс.	% (95% ДИ)	абс.	% (95% ДИ)	абс.	% (95% ДИ)	абс.	% (95% ДИ)
Пациенты отделений гемодиализа	31	8	25,81 (11,86–44,61)	16	51,61 (33,06–69,85)	3	9,68 (2,04–25,75)	4	12,90 (3,63–29,83)
Лица, проживающие в очагах ГВ	66	15	22,73 (13,31–34,70)	39	59,09 (46,29–71,05)	1	1,52 (0,04–8,16)	11	16,67 (8,62–27,87)
Медицинские работники	176	22	12,50 (8,00–18,31)	129	73,30 (66,12–79,67)	2	1,14 (0,14–4,04)	23	13,07 (8,47–18,96)
Прочее население	15	1	6,67 (0,17–31,95)	13	86,67 (59,54–98,34)	0	0,00	1	6,67 (0,17–31,95)
Всего	288	46	15,97 (11,94–20,72)	197	68,40 (62,69–73,73)	6	2,08 (0,77–4,48)	39	13,54 (9,81–18,04)

Prevalence of hepatitis B markers in certain groups of surveyed persons

Contingent	Total examined (abs.)	anti-HBs (+) anti-HBc (+)		anti-HBs (+) anti-HBc (–)		anti-HBs (–) anti-HBc (+)		anti-HBs (–) anti-HBc (–)	
		abs.	% (95% CI)	abs.	% (95% CI)	abs.	% (95% CI)	abs.	% (95% CI)
Patients of the hemodialysis department	31	8	25.81 (11.86–44.61)	16	51.61 (33.06–69.85)	3	9.68 (2.04–25.75)	4	12.90 (3.63–29.83)
Persons living in foci of HB	66	15	22.73 (13.31–34.70)	39	59.09 (46.29–71.05)	1	1.52 (0.04–8.16)	11	16.67 (8.62–27.87)
Health workers	176	22	12.50 (8.00–18.31)	129	73.30 (66.12–79.67)	2	1.14 (0.14–4.04)	23	13.07 (8.47–18.96)
Other population	15	1	6.67 (0.17–31.95)	13	86.67 (59.54–98.34)	0	0.00	1	6.67 (0.17–31.95)
Total	288	46	15.97 (11.94–20.72)	197	68.40 (62.69–73.73)	6	2.08 (0.77–4.48)	39	13.54 (9.81–18.04)

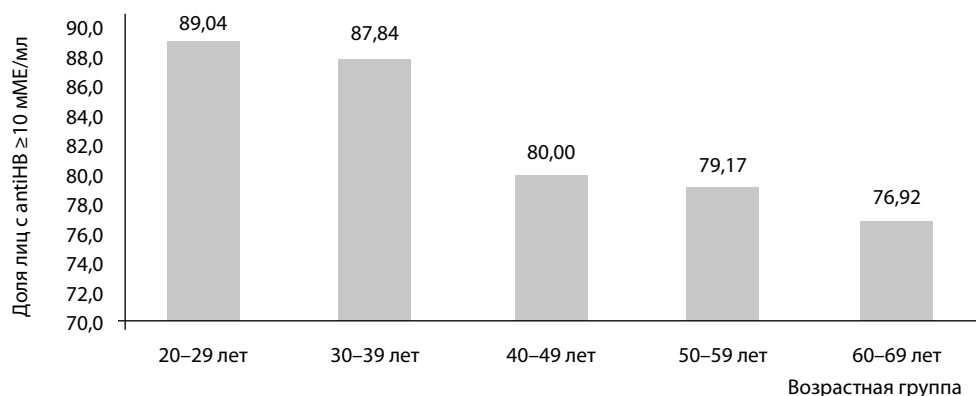


Рис. 1. Частота выявления протективных уровней anti-HBs среди обследованных лиц
Fig. 1. Protective anti-HBs detection rates among the surveyed persons

составила 20,89% (95% ДИ: 14,36–28,76%), что, наиболее вероятно, связано со снижением уровня антител с течением времени после проведения вакцинации.

Доля серопозитивных лиц в возрастных группах 50–59 лет и 60–69 лет была ниже 80% (20,83% и 23,1% соответственно не имели защитных титров), что показано на рис. 1.

Вместе с тем при отсутствии лабораторно детектируемой протективной напряженности поствакцинального иммунитета среди данных лиц случаи инфицирования и заболевания ГВ выявлены не были. Вероятным объяснением данной ситуации может служить высказываемая экспертами ВОЗ позиция о длительном сохранении иммунной памяти у привитых лиц, включая серонегативных, за исключением иммунокомпрометированных пациентов. Для определения длительности сохранения иммунной памяти требуются дальнейшие долгосрочные исследования [3, 4].

В структуре титров anti-HBs среди привитых спустя 3 года после завершения иммунизации количество серонегативных лиц составило 9 из 76 обследованных – 11,84% (95% ДИ: 5,56–21,29%), через 4–9 лет – 10 из 63 обследованных – 15,87% (95% ДИ: 7,88–27,26%), а через 10 и более лет удельный вес таких лиц увеличился до 19,61% (95% ДИ: 13,64–26,79%).

Опубликованные результаты исследований указывают на увеличение риска неэффективности вакцинации против ГВ с возрастом. Было выявлено, что риск отсутствия эффекта после вакцинации у пожилых пациентов в 1,76 раза выше, чем у молодых. Связь между возрастом человека на момент вакцинации и низкой эффективностью или ее отсутствием оставалась достаточно постоянной [5].

Определена вероятная корреляция эффективности вакцинации с возрастом людей на момент вакцинации, однако она статистически не значима ($p > 0,05$). При вакцинации обследуемых в возрасте до 20 лет ($n=80$), защитный титр антител определялся в 88,75% случаев. У лиц, привитых в возрасте 20–29 лет ($n=77$), защитный титр антител определялся в 85,71% случаев. При вакцинации в возрасте 30–49 лет ($n=84$) защитный титр антител определялся в 77,38% наблюдений. Вместе с тем у обследованных, привитых в возрасте 50 лет и старше ($n=47$), защитный титр антител определялся в 87,23% наблюдений.

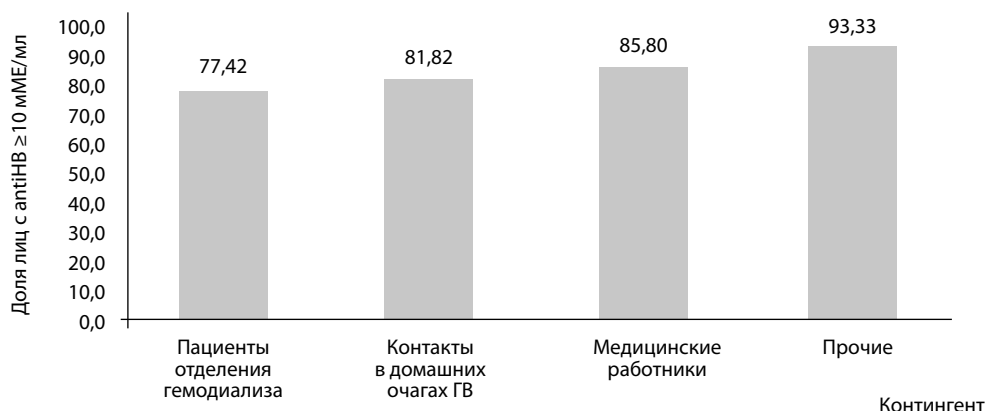


Рис. 2. Частота выявления протективных уровней anti-HBs среди отдельных категорий обследованных лиц
Fig. 2. Protective anti-HBs detection rates among among the individual category of surveyed persons

На рис. 2 показано, что среди обследованных наличие протективной концентрации anti-HBs отмечалось у 24 (77,42%, 95% ДИ: 58,90–90,41%) из 31 пациента отделений гемодиализа, у 54 человек (81,82%, 95% ДИ: 70,39–90,24%) из 66 лиц, проживающих в очагах ГВ, у 151 человека (85,80%, 95% ДИ: 79,75–90,59%) из 176 медицинских работников и у 14 человек (93,33%, 95% ДИ: 68,05–99,83%) из 15 лиц, не относящихся к группам риска по профессиональному критерию или по состоянию здоровья.

Обследование 288 лиц с отрицательным результатом наличия HBsAg выявило 52 человек (18,06%, 95% ДИ: 13,79–22,99%), имеющих anti-HBc. У большинства из данных лиц (88,46%) выявлены оба маркера anti-HBs и anti-HBc. С достоверно большей частотой (35,47%, 95% ДИ: 19,23–54,63%; $p \leq 0,05$) такое сочетание маркеров ГВ выявлено у пациентов, находящихся на гемодиализе. Необходимо отметить, что 6 человек (2,08%, 95% ДИ: 0,77–4,48%) имели «изолированные» anti-HBc. Определить, существовали ли anti-HBc до начала вакцинации или были индуцированы после, не представляется возможным, так как обследование на маркеры ГВ до вакцинации не проводилось. Вместе с тем выявленные anti-HBc служат надежным доказательством имевшего место контакта с вирусом. В пользу того, что это не мутантные варианты вируса говорит отсутствие у данных обследованных HBsAg.

Для современной эпидемиологической ситуации характерно широкое распространение скрытых форм ГВ [6], при которых тестирование на HBsAg дает отрицательный результат. Опасность реактивации патологического инфекционного процесса имеется и у HBsAg-негативных пациентов, имеющих серологические маркеры инфицирования, прежде всего anti-HBc [7].

У 197 обследованных (68,40%, 62,69–73,73%) с протективным уровнем anti-HBs anti-HBc не выявлены. При этом с наибольшей частотой такое сочетание маркеров отмечается в группе прочего населения, не имеющего профессионального или иного риска инфицирования ГВ (см. таблицу).

Полученные результаты подтверждают тот факт, что пациенты отделений гемодиализа остаются группой высокого риска заражения ГВ, несмотря на проводимую

вакцинацию против HBV данного контингента в рамках Перечня профилактических прививок по эпидемическим показаниям, установленного постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 17.05.2018 № 42 «О профилактических прививках».

По причине развития иммунодефицитных состояний у пациентов отделений гемодиализа не формируется достаточный иммунный ответ на вакцинацию. Как правило, специфические антитела к вирусу ГВ в протективной концентрации вырабатываются не более чем у 70–80%. Ряд исследований демонстрирует достаточно низкую долю пациентов, защищенных от ГВ, на уровне около 46,4% [8]. Полученные данные свидетельствуют о необходимости большого научно-практического внимания к вакцинации против ГВ пациентов отделений гемодиализа.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Промежуточные результаты проведенных исследований по изучению специфического иммунитета к HBV у привитых против данной инфекции лиц свидетельствуют о достаточной эффективности и качестве иммунизации. У 84,02% обследованных лиц полный курс вакцинации привел к формированию протективного уровня антител против вируса ГВ.

Вместе с тем спустя 10 и более лет после вакцинации удельный вес серонегативных лиц увеличился до 19,61%, что в 1,65 раза больше аналогичного показателя спустя 3 года после завершения иммунизации.

Определена вероятная корреляция снижения эффективности вакцинации с возрастом людей на момент вакцинации.

У взрослых, особенно из групп риска, существует более высокая вероятность наличия контакта с вирусом ГВ вне зависимости от проведенной вакцинации, о чем свидетельствует сравнительно более высокая частота выявления маркера anti-HBc у пациентов отделений гемодиализа и лиц, проживающих в очагах различных форм ГВ.

В целях оценки и контроля эффективности проводимой вакцинации против ГВ целесообразно формирование и внедрение вакцинального серологического аудита в группах риска и оптимизации тактики вакцинации взрослых лиц.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Avdeeva Zh., Alpatova N., Lysikova S., Gajderova L., Bondarev V. Analysis of Mechanisms of Development of Immune Response in Hepatitis B Virus Infection and Ways to Improve the Effectiveness of Vaccination. *Immunology*. 2021;42(4):403–414. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-3-403-4>. (in Russian)
2. Hepatitis B. *World Health Organization*. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b> (accessed 25.11.2021). (in Russian)
3. WHO. Hepatitis B vaccines: WHO position paper – July 2017. *Weekly epidemiological bulletin*. 2017;27(92):369–392. Available at: <http://www.who.int/wer> (in Russian)
4. Rubis L. Some findings on the effectiveness of hepatitis B vaccination. *Journal of infectiology*. 2020;12(2):71–78. DOI: 10.22625/2072-6732-2020-12-2-71-78. (in Russian)
5. Fisman D.N., Agrawal D., Leder K. The effect of age on immunologic response to recombinant hepatitis B vaccine: a meta-analysis. *Clin. Infect. Dis.* 2002;35(11):1368–1375. DOI: 10.1086/344271.
6. Semenenko T., Yarosh L., Bazhenov A. Epidemiological evaluation of the prevalence of «latent» forms and HBsAg mutants of hepatitis B virus in haematological patients. *Epidemiology and vaccine prophylaxis*. 2012;6(67):9–14. (in Russian)
7. Patullo V. Hepatitis B reactivation in the setting of chemotherapy and immunosuppression – prevention is better than cure. *World J Hepatol*. 2015;7(7):954–67. DOI: 10.4254/wjh.v7.i7.954.
8. Mukomolov S. Epidemiological characteristics of viral hepatitis B and C in haemodialysis units in St Petersburg in the modern period. *Infection and immunity*. 2011;1(2):143–150. (in Russian)