

INFLUENCE OF CERTAIN FACTORS ON THE LEVEL OF ANTIPERTUSSIS IMMUNITY

Romanenko T.A.

M. Gorky Donetsk National Medical University

The statistically significant influence factors on the level of antipertussis immunity were established. There are negative factors — a deviation from the regulated scheme, increasing of the period from the last vaccination, carried diseases in anamnesis; there are positive factors — vaccination at autumn, using of AcellularDTP-vaccines.

**Key words:** pertussis, immunity, risk factors, type of vaccine.

УДК: 303.4+615.371/.616-084:578.833.1(048.83)

**В.Р. Шагинян**

**К ВОПРОСУ О СТРАТЕГИИ ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ ГЕПАТИТА В. АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР**

*ГУ “Институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л.В. Громашевского НАМН Украины”*

*В работе представлены аналитические данные о заболеваемости гепатитом В в странах, использующих различные стратегии вакцинации против этой инфекции. Обобщены результаты современных научных исследований в области иммунопрофилактики гепатита В. Для ретроспективной оценки влияния вакцинации против гепатита В на эпидемический процесс HBV-инфекции использованы результаты исследований, проведенных в Украине. Обоснована необходимость дифференцированного подхода к стратегии вакцинации против гепатита В в зависимости от эндемичности инфекции.*

**Ключевые слова:** гепатит В, вакцинация, HBV-инфекция, эпидемический процесс.

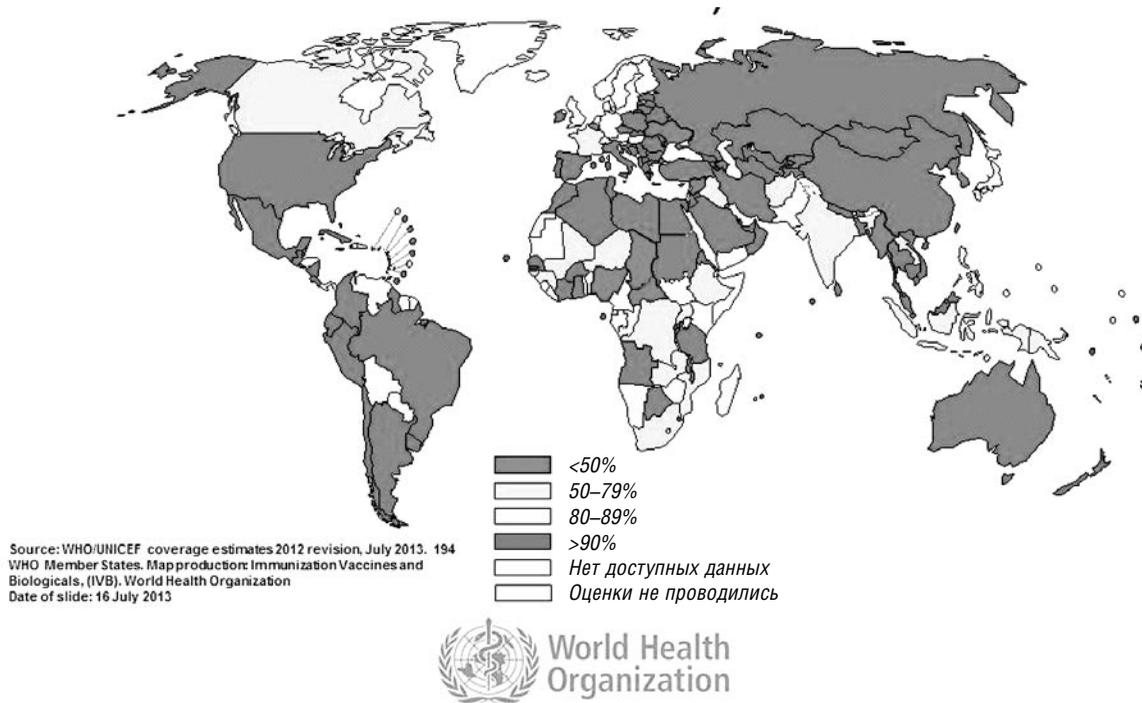
Мировой опыт применения вакцин против гепатита В (ГВ) свидетельствует об их безопасности и высокой эффективности для предупреждения случаев острой и хронической инфекции, вызванной вирусом ГВ (HBV). Ключевой стратегией профилактики хронической HBV-инфекции стала рутинная (всеобщая) вакцинация новорожденных, поскольку известно, что наибольший риск возникновения хронических форм ГВ связан именно с заражением в раннем возрасте, преимущественно в результате перинатального инфицирования. Действенность программ вакцинации новорожденных против ГВ была подтверждена результатами исследований, проведенных в странах, эндемичных в отношении HBV-инфекции. Например, после внедрения программ иммунизации новорожденных в Китае, на

Тайване, Аляске, Гонконге и в ряде других стран существенно уменьшилось бремя болезни: снизилась распространенность, заболеваемость, число случаев тяжелых последствий инфицирования HBV, в том числе гепатоцеллюлярной карциномы [16, 19, 20, 24, 30]. Достиженные успехи позволили говорить о возможности элиминации и эрадикации HBV-инфекции [13] и послужили основанием для разработки рекомендаций ВОЗ о включении вакцинации против ГВ в национальные календари прививок. К 2009 г. 177 стран мира внедрили универсальную вакцинацию детей против ГВ, в 2008 г. три дозы вакцины получили 69% детей, рожденных в этом году [33]. Согласно последним оценкам ВОЗ (WHO/UNICEF coverage estimates 2012 revisions, July 2013. 194 WHO Member States), в 7 странах мира 3-ю дозу вакцины получили менее 50% новорожденных, в 24 странах — 50–79%, в 29 странах — 80–89% и в 119 странах — более 90% (рис.).

В последних документах, определяющих позицию ВОЗ в отношении вакцинации против ГВ, рекомендуется следующее: первую дозу вакцины против ГВ все дети должны получить сразу после рождения. Кроме того, охват вакцинацией (привитость) детей против ГВ в течение 24 часов после рождения, является показателем эффективности программ иммунизации [1].

**Цель работы:** установить наличие эпидемиологических и иммунологических обоснований для

© В.Р. Шагинян



**Рисунок.** Охват детей 3-й дозой вакцины (ВОЗ/ЮНИСЕФ)

использования единой стратегии вакцинопрофилактики ГВ в регионах с различной эндемичностью HBV-инфекции.

В соответствии с материалами ВОЗ за 2013 г. [32], календари профилактических прививок в странах Европы различаются по срокам начала вакцинации против ГВ. Среди доступных данных по 45 европейским странам в трех (Австрия, Чехия, Швейцария) первую дозу вакцины получают не новорожденные, а подростки в возрасте 11–15 лет. В Словении вакцинация детей против ГВ начинается в возрасте 5 лет. В 6 странах (Исландия, Ирландия, Финляндия, Нидерланды, Швеция, Великобритания и Северная Ирландия) вакцинации подлежат только группы риска (в том числе дети матерей-носителей HBsAg). В 7 странах (Кипр, Германия, часть Италии, Мальта, Монако, Черногория, Испания), в соответствии с календарем прививок, иммунизацию против ГВ начинают на первом году жизни ребенка, но не при рождении. Таким образом, в ряде стран Европы, характеризующихся невысоким уровнем распространения HBV-инфекции, до настоящего времени стратегией выбора не является рутинная (всеобщая) вакцинация новорожденных. Большинство европейских государств, в которых проводится всеобщая вакцинация новорожденных против ГВ, составляют страны бывшего Советского Союза и Варшавского договора (24 страны из 28, в которых проводится

вакцинация новорожденных). В части этих стран (Албания, Азербайджан, Кыргызстан, Молдова, Таджикистан, Туркмения, Узбекистан) вакцинация новорожденных имеет эпидемиологическое обоснование, поскольку распространенность инфекции до внедрения программ вакцинопрофилактики ГВ была высокой (более 8% носителей HBsAg среди населения). В Белоруссии, Болгарии, Грузии, Литве, Румынии, Турции, Черногории распространенность HBV-инфекции расценивалась как средняя (частота выявления HBsAg составляла от 2 до 8%); к странам с низкой эндемичностью HBV-инфекции (менее 2% носителей HBsAg) до начала вакцинации новорожденных были отнесены Армения, Латвия, Российская Федерация, Украина, Хорватия [10]. Таким образом, начало универсальной вакцинации новорожденных против ГВ в ряде стран (1998–2002 гг.) не было обусловлено эпидемиологической ситуацией в отношении HBV-инфекции. В табл. 1 приведены данные Европейского регионального бюро ВОЗ о заболеваемости острым ГВ в некоторых странах бывшего Советского Союза за период 1991–2000 гг. [2], а также наши расчеты эпидемической тенденции заболеваемости, проведенные путем выравнивания динамических рядов методом наименьших квадратов. В большинстве стран с различной интенсивностью эпидемического процесса HBV-инфекции тенденция к снижению заболеваемости ГВ прослеживалась еще до начала

**Таблица 1.** Заболеваемость острым гепатитом В на территории постсоветского пространства в 1991–2000 гг.

Страны	Годы/Заболеваемость на 100 тыс. населения										Рост/ Сниже- ние (%)
	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	
Азербайджан	25,22	28,04	15,45	8,67	5,77	4,42	4,44	3,87	2,46	2,44	-27,42
Армения	17,23	14,58	14,36	14,34	11,17	10,41	7,98	8,38	7,37	3,97	-12,12
Беларусь	13,68	11,91	12,18	12,72	14,95	16,5	15,76	12,47	9,27	9,29	-2,16
Грузия	37,01	32,26	27,64	19,64	14,72	10,93	9,13	9,35	11,0	9,59	-17,46
Казахстан	31,93	29,29	26,1	24,52	27,82	30,09	30,01	25,7	17,9	22,27	-3,42
Кыргызстан	36,53	32,77	31,88	30,67	28,18	26,56	28,63	26,46	23,47	26,24	-4,00
Латвия	19,96	18,48	16,73	18,18	19,9	17,56	15,33	16,4	18,82	30,11	+2,57
Литва	18,35	16,89	12,83	14,18	14,55	14,37	12,07	13,22	10,63	9,94	-5,49
Республика Молдова	47,31	47,65	47,36	49,8	40,8	30,39	25,95	23,37	19,04	18,29	-11,49
Российская Федерация	17,89	18,02	22,2	26,76	35,43	35,86	36,45	35,64	43,58	42,24	+9,55
Таджикистан	73,63	43,04	33,45	20,96	17,4	16,36	10,04	4,49	5,11	4,88	-28,09
Туркменистан	59,59	39,3	35,14	24,39	23,5	18,45	24,12	11,91	12,86	14,24	-16,45
Узбекистан	146,72	132,69	107,31	83,13	93,05	60,58	55,98	29,62	27,45	29,37	-18,16
Украина	26,21	23,37	25,09	25,16	25,62	23,66	20,09	18,35	16,85	18,99	-4,61
Эстония	7,17	5,77	10,76	15,73	10,69	18,61	40,07	35,41	20,21	31,88	+16,29

вакцинации новорожденных. Среди стран с высокой эндемичностью можно отметить Азербайджан (-27,42%), Таджикистан (-28,09%), Узбекистан (-18,16%); со средней эндемичностью — Грузию (-17,46%) и Литву (-5,49%). Для некоторых стран с низкими уровнями распространенности ГВ в анализируемый период характерным был рост регистрируемой заболеваемости: в Российской Федерации в среднем на 9,55% в год, в Эстонии — на 16,29%.

В период 2002–2011 гг. заболеваемость острым ГВ снижалась практически во всех странах, вне зависимости от проводимой стратегии вакцинации против ГВ. В табл. 2 представлены данные по заболеваемости в некоторых странах, использующих различные стратегии вакцинации [2].

При изучении данных табл. 2 складывается впечатление, что стратегия вакцинопрофилактики ГВ не влияет на динамику и темпы снижения заболеваемости среди населения. Более того, вакцинация только лиц из групп риска, проводимая, например, в Ирландии, оказалась самой эффективной — темп снижения заболеваемости в стране за 2002–2011 гг.

составил -51,17% (самый высокий среди анализируемых стран). В то же время, в некоторых странах с высокой распространенностью HBV-инфекции, судя по показателю эпидемической тенденции (Азербайджан и Таджикистан), проводимую вакцинацию можно считать не эффективной. Однако это не совсем так. Следует учитывать, что темпы снижения заболеваемости в указанных странах были достаточно высокими еще в “довакцинальный” период (1991–2000 гг.). Кроме того, вакцинация новорожденных не может способствовать быстрому снижению заболеваемости населения в целом, учитывая отличия в активности путей передачи HBV и в возрастных группах заболевших. Опять же, показателен пример Ирландии — страны с низкой эндемичностью инфекции: совершенно закономерно, что вакцинация групп риска по инфицированию HBV могла повлиять на общие показатели заболеваемости населения, поскольку случаи ГВ в этой стране регистрировались преимущественно в группах риска. Таким образом, чтобы избежать ошибочных выводов, эффективность вакцинации против ГВ необходимо оценивать не только на

Таблица 2. Заболеваемость острым гепатитом В в 2002–2011 гг.

Страна	Годы / Заболеваемость на 100 тыс. населения										Снижение (%)
	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	
<i>Всеобщая вакцинация новорожденных</i>											
Азербайджан	н.д.*	1,75	2,11	3,27	н.д.*	4,07	4,57	н.д.*	4,03	2,77	+15,55
Кыргызстан	38,65	14,49	15,17	12,71	н.д.*	12,38	10,52	н.д.*	9,54	9,95	-22,34
Таджикистан	н.д.*	4,49	3,69	3,46	3,76	3,31	4,56	н.д.*	3,85	5,36	-0,69
Республика Молдова	15,4	12,33	11,74	10,91	н.д.*	6,45	5,34	4,21	2,94	3,04	-17,47
Беларусь	6,99	5,85	4,79	3,83	н.д.*	2,84	н.д.*	1,5	1,48	1,34	-22,97
Грузия	5,41	5,6	6,15	6,88	7,29	5,37	4,99	н.д.*	2,39	2,72	-0,35
Литва	7,9	5,07	5,45	4,13	4,74	2,49	2,68	н.д.*	2,14	1,81	-22,07
Российская Федерация	19,58	12,88	10,38	8,6	0,18	5,24	4,01	2,68	2,21	1,71	-25,40
Украина	18,49	14,7	11,34	9,64	7,78	6,31	5,76	5,32	5,17	4,8	-23,41
Эстония	17,92	12,76	9,41	5,8	3,35	3,28	3,95	2,16	1,71	1,19	-38,85
<i>Вакцинация подростков</i>											
Чешская Республика	4,04	3,62	3,84	3,53	2,94	2,97	2,95	н.д.*	2,33	1,82	-6,37
Швейцария	2,24	1,49	1,25	1,00	1,27	1,38	0,73	0,71	0,78	0,91	-14,36
<i>Вакцинация новорожденных HBsAg-позитивных матерей</i>											
Швеция	3,25	4,21	2,81	2,4	1,8	2,18	1,93	н.д.*	1,33	0,94	-14,35
Нидерланды	1,54	2,03	1,82	1,85	1,46	н.д.	1,38	1,22	1,25	1,11	-4,88
Словакия	2,63	2,59	2,05	2,29	2,27	1,9	2,06	н.д.*	2,05	1,7	-4,75
<i>Вакцинация групп риска</i>											
Норвегия	3,98	4,38	4,07	3,14	3,19	2,52	2,16	н.д.*	0,55	1,1	-13,58
Финляндия	3,39	2,03	1,09	0,69	0,7	0,45	0,85	н.д.*	0,88	0,48	-34,90
Ирландия	11,63	13,65	0,88	1,61	2,21	1,22	1,94	н.д.*	1,07	0,99	-51,17

\* — нет данных

основании анализа показателей заболеваемости населения в целом, но также учитывать другие количественные и качественные характеристики эпидемического процесса и, в частности, распространенность инфекции в различных возрастных группах. Кроме того, тенденции в динамике заболеваемости следует рассматривать и сравнивать не только в период проведения плановой вакцинации, но и во временном интервале до ее начала. Следовательно, как разработка стратегии вакцинации против ГВ, так и оценка ее результатов, должны основываться, прежде всего, на региональных характеристиках и особенностях эпидемического процесса HBV-инфекции в отдельной стране.

Анализ результатов исследований, проведенных в Украине с целью оценки влияния вакцинопрофилактики на распространенность HBV-инфекции, показал высокую эффективность плановой вакцинации в отдельных группах населения, в частности — в группе профессионального риска по инфицированию — медицинских работников (МР). По данным Севальнева А.И., заболеваемость ГВ у МР после внедрения программы вакцинации в крупном многопрофильном стационаре снизилась в 4,5 раза [8]. После проведенной вакцинации МР Главного военного клинического госпиталя Украины в течение 5 лет случаи ГВ среди привитых не регистрировались [5]. Аналогичные данные были

получены и в г. Харькове, где заболеваемость МР в результате проведенной кампании вакцинопрофилактики снизилась с 80,4 до 7,9 на 100 тыс. данной профессиональной группы [4]. Опыт массовой вакцинации МР г. Киева показал, что на фоне ее проведения в 2004 г. было достигнуто значительное снижение заболеваемости МР — почти в 6 раз по сравнению с взрослым населением города [3]. Можно утверждать, что вакцинация групп риска по инфицированию HBV является высокоэффективной для предупреждения распространения инфекции, в частности, среди МР.

Однако принятая в Украине в 2000 г. стратегия вакцинации против ГВ, предусматривавшая плановую вакцинацию новорожденных и МР, не оказала значительного влияния на заболеваемость в целом, и даже на заболеваемость детского населения. Несмотря на стойкую тенденцию к снижению регистрируемой заболеваемости острым ГВ как среди населения в целом, так и в отдельных возрастных группах, не следует эти позитивные тенденции объяснять только результатами проводимой вакцинации. Так, при сравнении темпов снижения заболеваемости острыми гепатитами В и С (ГС) в Украине в 2003–2009 гг. в отдельных группах населения оказалось, что они не отличаются, несмотря на плановую вакцинацию новорожденных, проводимую против ГВ. Наиболее выраженные темпы снижения заболеваемости ГВ и ГС отмечены в возрастной группе детей 3–6 лет (–39,65 и –41,55% соответственно), наименьшие — среди взрослого населения. Несмотря на относительно высокий удельный вес детей, получивших полный курс вакцинации (с 2003 по 2009 гг. — не менее 70%), темпы снижения заболеваемости ГВ в возрастных группах 0–2 и 3–6 лет практически не отличались от таковых при ГС [11]. В работе, опубликованной нами ранее [7], было показано, что тенденция к снижению заболеваемости ГВ наблюдалась в Украине во всех возрастных группах населения еще до начала плановой вакцинации против ГВ. Особенно заметной она была среди детей в возрасте 3–6 лет, уровень заболеваемости которых к 2000 г. был наименьшим — 3,7 на 100 тыс. соответствующей возрастной группы, а средний многолетний темп снижения ( $T_{cp.}$ ) — наивысшим — –10,47%.

Сложилось так, что практика всеобщей вакцинации новорожденных в Украине нивелировала особенности ее проведения детям, имеющим высокий риск перинатального инфицирования HBV, в первую очередь, рожденным инфицированными

матерями. Таким детям, как правило, не вводили при рождении специфический иммуноглобулин и даже не всегда проводили полный курс вакцинации, о чем свидетельствуют результаты эпидемиологического расследования случаев заболевания ГВ детей 0–2 лет. Так, в г. Киеве, начиная с 2001 г. все дети этого возраста, заболевшие ГВ, не прошли необходимый курс вакцинации [9]. Детальный ретроспективный анализ карт эпидемиологического расследования за 2004–2008 гг. позволил установить, что абсолютное число детей данного возраста, заболевших острым ГВ, составило 5 человек, и перинатальный путь инфицирования был установлен для трех из них. Еще в одном случае также нельзя было исключить перинатальное инфицирование, поскольку мать ребенка на момент родов не была обследована на HBsAg и относилась к группе риска по инфицированию HBV (была потребителем инъекционных наркотиков). Таким образом, несмотря на всеобщую вакцинацию новорожденных, к сожалению, не была достигнута ее основная цель даже в столице — г. Киеве: в 80% случаев острого ГВ у детей первых 2-х лет жизни с высокой степенью вероятности можно предположить перинатальное инфицирование. В то же время, именно предупреждение случаев перинатального инфицирования является главной целью вакцинации новорожденных.

Рассматривая вопрос о заболеваемости детей острым ГВ, необходимо учитывать, что клинически выраженные формы заболевания у детей раннего возраста составляют не более 10% от всех случаев инфицирования HBV, в то же время риск развития хронического гепатита у детей, рожденных инфицированными матерями, достигает 90% [12, 34]. На фоне проведения всеобщей вакцинации новорожденных в Украине сохраняется актуальность проблемы хронического ГВ у детей, о чем свидетельствуют результаты последних исследований, проведенных в г. Харькове [4]. Среди больных хроническим ГВ, находившихся на стационарном лечении в Харьковском гепатологическом центре, удельный вес детей составлял 43,6%, в то время как среди больных хроническим ГС — всего 3,0%. При этом среди детей, больных хроническим ГВ, 41,2% приходилось на долю возрастной группы 0–2 года. Следует обратить внимание, что представленные данные относятся к 2010–2011 гг., в то время как вакцинация новорожденных против ГВ в г. Харькове, как во всей Украине, была начата в 2000 г.

Для оценки эпидемической ситуации HBV-инфекции, в настоящее время характери-

зующою переважно прихованим, бессимптомним теченням захворювання, суттєве значення має не тільки вивчення динаміки показників захворюваності, але й її поширеності. Таку інформацію можна отримати при аналізі частоти виявлення серологічних маркерів інфікування HBV—HBsAg і антител до коровому антигену вірусу (анти-HBc), зокрема, в “індикаторних” групах населення, що дає уявлення про “фонові” рівні поширеності інфекції. Для оцінки поширеності HBV-інфекції серед дорослого населення репродуктивного віку коректними можна вважати дані про частоту виявлення HBsAg у вагітних. Треба зауважити, що в Україні, незважаючи на зниження показників реєстрованої захворюваності гострим ГВ, частота виявлення вказаного маркера у вагітних протягом останніх років залишалася практично незмінною, складаючи в 2000 р. 1,20%, а в 2009 р. — 1,25% [11]. Ці дані лише підтверджують очевидний факт, що вакцинація новонароджених не могла впливати на поширеність HBV-інфекції серед дорослого населення, а зниження реєстрованої захворюваності є лише свідченням змін у якості та кількості параметрів епідемічного процесу ГВ, що відбуваються в сучасних умовах, як на паразитарному, так і на екосистемному рівнях.

Більш повне уявлення про епідеміологічну ефективність вакцинації проти ГВ можна отримати при порівнянні серопревалентності HBV-інфекції у привитих і не привитих дітей. В результаті багатоцентрового дослідження, проведеного в ГУ “Інститут епідеміології і інфекційних захворювань ім. Л.В. Громашевського НАМН України” (неопубліковані дані), було встановлено, що серологічні маркери інфікування HBV (анти-HBc і HBsAg) були виявлені у (2,3±0,5)% привитих і у (8,0±1,4)% не привитих дітей, при цьому різниця в показателях була статистично достовірною ( $p < 0,005$ ;  $t$ -критерій Стюдента). Коефіцієнт епідеміологічної ефективності вакцинації проти ГВ, розрахований на основі порівняння показників інфікованості привитих і не привитих дітей, склав 71,2%, що підтверджує ефективність застосовуваних вакцин проти ГВ. Однак насторожуючим результатом цього дослідження є відсутність різниць в показателях інфікованості HBV привитих ( $n=107$ ) і не привитих ( $n=98$ ) проти ГВ дітей в віці

10–14 років, серед яких серопревалентність ГВ склала (3,7±1,8)% і (2,0±1,4)%, відповідно. Серологічні знахідки маркерів інфікування HBV у привитих дітей супроводжувалися відсутністю (або втратою) захисних антител (анти-HBs) на протективному рівні. В цілому, серед досліджуваних дітей 10–14 років частка серонегативних в порівнянні з анти-HBs склала (57,9±4,5)%. Треба підкреслити, що, згідно епідеміологічних досліджень, проведених в Україні, серед хворих на ГВ більш ніж 90% складають особи старше 20 років [6, 9]. Таким чином, не менше половини підлітків, привитих при народженні проти ГВ, досягнувши віку, пов'язаного з підвищеним ризиком інфікування HBV, не будуть мати імунітету проти ГВ, що може суттєво знизити ефективність вакцинації проти цієї інфекції в Україні.

Дані про недостатню захищеність проти HBV-інфекції підлітків, привитих проти ГВ при народженні, підтверджуються також дослідженнями, проведеними в інших країнах. По даним А. Aghakhani і співавт. [21], у 24% дітей, після завершення вакцинації яких пройшло 15 років, відсутні були анти-HBs на захисному рівні, що дало авторам підставу рекомендувати введення бустер-дозы вакцини в регіонах з низкою ендемічності HBV-інфекції. В ряду робіт з регіонів з різною поширеністю ГВ наведені дані про наявність серологічних маркерів HBV-інфекції, свідчуючих про інфекційний процес у вакцинованих осіб. Так, в Гамбії через 15 років після імунізації проти ГВ захисний рівень анти-HBs був визначений тільки у 13,8% підлітків, в той же час у 10,1% досліджуваних були виявлені анти-HBc і у 0,7% — HBsAg [18]. Польськими дослідниками було показано, що у 4,5% підлітків, вакцинованих при народженні, виявлялися анти-HBc, а у 1,5% з них — також і HBsAg [22]. По даним китайських дослідників, через 24 роки після вакцинації, початої при народженні, частота виявлення анти-HBs склала 30,2%, HBsAg — 1,0%, анти-HBc — 6,7%, при цьому у 19 з 24 осіб з наявністю анти-HBc була виявлена ДНК HBV, що свідчить про латентну (*occult*) HBV-інфекцію. Також заслуговує уваги той факт, що у одного з досліджуваних через 4 роки після виявлення анти-HBc був виявлений HBsAg [23]. При дослідженні 1214 зразків сироватки крові, отриманих від осіб різного віку, вакцинованих при народженні, було

установлено значительное увеличение с возрастом частоты выявления анти-НВс и ДНК НВV, в том числе с мутациями в S гене, что позволило авторам поднять вопрос о необходимости разработки специальных программ специфической профилактики ГВ у взрослых [15].

В то же время научные доказательства, подтверждающие необходимость широкого внедрения бустер-иммунизации, до сих пор не получены. Полагают, что в регионах с высокой распространенностью НВV-инфекции бустер-иммунизация не является целесообразной, поскольку для лиц, проживающих на этих территориях характерна естественная бустер-реакция (*natural booster response*) — нарастание уровня анти-НВс без ревакцинации, происходящее за счет “контактов” с вирусом на фоне достаточного уровня протективных антител. Это, в свою очередь, способствует усилению иммунного ответа, и при исследовании крови серологические маркеры текущей или перенесенной инфекции практически не обнаруживаются [29].

Таким образом, для того, чтобы вакцинация могла эффективно влиять на распространенность НВV-инфекции, стратегия ее проведения должна определяться особенностями эпидемического процесса в стране. Именно такая стратегия вакцинопрофилактики ГВ была рекомендована экспертами ВОЗ в 2004 г.: “В национальных программах в зависимости от местной эпидемиологической ситуации и программных соображений можно использовать разнообразные схемы иммунизации против гепатита В. Однако в тех странах, где значительная доля ВГВ-инфекции приобретает перинатально, первую дозу вакцины против гепатита В следует вводить вскоре после того, как ребенок родится (<24 часов). В странах, где в перинатальный период ребенок инфицируется ВГВ реже, прежде чем принимать решение об оптимальной схеме вакцинации, следует выявить сравнительную роль перинатального инфицирования ВГВ в общем бремени болезни, а также изучить вопрос о целесообразности и экономической эффективности проведения вакцинации при рождении” [31].

При решении вопроса о выборе стратегии вакцинации против ГВ следует учитывать также данные о причинах и частоте возникновения НВV-инфекции у лиц, иммунизированных против ГВ. На заседании Совета по профилактике вирусных гепатитов (*Viral Hepatitis Prevention Board*), прошедшем в Милане в ноябре 2011 г. [29], было подтверждено, что сероэпидемиологические

исследования, проведенные в разных странах, показали возможность возникновения различных вариантов НВV-инфекции у лиц, ранее привитых против ГВ. В связи с чем, на указанном совещании было предложено стандартное определение термина “прорыв инфекции” (*breakthrough infection*): наличие инфекции у лиц, привитых надлежащим образом, подтвержденное серологическими тестами на НВV-инфекцию (в подавляющем большинстве случаев единственным маркером инфекции являются анти-НВс). Были определены причины, в результате которых может происходить “прорыв инфекции”: неудачная (*failure*) вакцинация; инфекция у детей, рожденных НВsAg-позитивными матерями; появление вирусных мутаций.

Национальная стратегия иммунизации против ГВ должна также учитывать необходимость и целесообразность вакцинации всех новорожденных не только с эпидемиологических позиций, но и с учетом возможности формирования у них достаточного иммунного ответа на вакцину. В последние годы в зарубежной литературе появляются сообщения о том, что протективные антитела быстрее исчезают у детей, вакцинированных при рождении, по сравнению с иммунизированными в более старшем возрасте [14, 17, 25]. По данным Zhu C.L. et al. [23], 31,9% новорожденных, слабо ответивших на иммунизацию, становятся восприимчивы к инфекции в подростковом возрасте. Аналогичные данные, полученные другими авторами [14, 26, 27], все чаще сопровождаются выводом о необходимости проведения бустер-иммунизации подростков, что особенно актуально для регионов с невысокой распространенностью инфекции.

Всеобщая вакцинация новорожденных, прекрасно зарекомендовавшая себя в гиперэндемичных в отношении НВV-инфекции регионах, не может быть столь же эффективной в странах, в которых доминирует половой путь передачи возбудителя инфекции, а наиболее уязвимой возрастной группой являются не дети, а молодые взрослые. Показательны в этом отношении результаты математического моделирования, проведенного в Нидерландах, с учетом частоты половой и перинатальной передачи НВV. Показано, что успех всеобщей вакцинации новорожденных в случае низкой эндемичности инфекции ограничен, и она может предупредить не более 5–10% случаев развития вирусносительства [28].

## Выводы

1. Национальная стратегия вакцинации против ГВ должна основываться на результатах изуче-

ния особенностей региональной эпидемиологии HBV-инфекции (тенденций развития эпидемиологического процесса, ведущих путей передачи возбудителя инфекции, существующих возрастных и поведенческих групп риска по инфицированию и их доли в структуре заболевших).

2. Универсальная вакцинация новорожденных в регионах с невысоким уровнем распространенности HBV-инфекции будет менее эффективной, чем в регионах высокой эндемичности. Это обусловлено тем, что вакцинация не направлена на возрастные группы риска по инфицированию. Предполагаемый “отсроченный” эффект вакцинации будет ниже в связи с утратой иммунологической памяти у части лиц, вакцинированных при рождении.

3. Проведение бустер-иммунизации подростков в дополнение к всеобщей вакцинации новорожденных в странах с невысокой распространенностью HBV-инфекции позволяет повысить эпидемиологическую эффективность иммунопрофилактики, однако данная стратегия может быть экономически не оправданной.

4. Украина, согласно результатам проведенных эпидемиологических исследований, является

страной с относительно невысоким уровнем распространенности HBV-инфекции; возрастной группой риска по инфицированию являются молодые взрослые. Именно в данной возрастной группе необходимо создавать максимальную прослойку защищенных лиц.

5. Существующая в настоящее время в Украине система обследования беременных на наличие HBsAg является основой для создания программы профилактики перинатальной передачи HBV. Новые подходы к вакцинации против ГВ, основанные на приоритетной иммунизации детей из группы риска по перинатальному инфицированию и подростков 11–12 лет, позволят значительно повысить эффективность вакцинации и снизить риск формирования хронических поражений печени у детей раннего возраста.

**Перспективы дальнейших исследований** связаны с долгосрочным сероэпидемиологическим мониторингом программ вакцинации в регионах различной распространенности HBV-инфекции. Необходимо дальнейшее изучение длительности иммунной защиты у привитых, причин “неудачной вакцинации” и случаев “прорыва инфекции”.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Вакцины против гепатита В. Документ по позиции ВОЗ. [Электронный ресурс]. Режим доступа: [www.who.int/entity/.../Hepatitis\\_B\\_revised\\_Russian\\_Nov\\_09](http://www.who.int/entity/.../Hepatitis_B_revised_Russian_Nov_09)
2. ВОЗ, Европейское региональное бюро, информационная система по инфекционным заболеваниям (ЦИСИЗ). [Электронный ресурс]. Режим доступа <http://www.euro.who.int/ru/home>
3. *Гураль А.Л.* Вакцинопрофилактика гепатита В в Украине: проблемы и перспективы / А.Л. Гураль, В.Р. Шагинян // Укр. мед. часопис. — 2006. — № 3. — С. 14–23.
4. *Коваленко О.С.* Прояви епідемічного процесу гепатиту В в умовах проведення вакцинопрофілактики: дис... кандидата мед. наук : 14.02.02. — К., 2012. — 135 с.
5. *Курпіта В.І.* Епідеміологічні особливості гепатиту В серед персоналу військового лікувального закладу та ефективність вакцинопрофілактики : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.02.02. — “епідеміологія” / В. І. Курпіта. — Киев, 2005. — 24 с.
6. *Марієвський В.Ф.* Епідеміологія гепатиту В у м. Києві: сучасний стан проблеми / В.Ф. Марієвський, О.М. Рубан // Профілактична медицина. — 2008. — № 4. — С. 6–12.
7. Роль вакцинации в снижении заболеваемости гепатитом В на Украине / [Шагинян В., Мариевский В., Гураль А. и др.] // EpiNorth. — 2010. — Vol. 11, № 2. — С. 36–46.
8. *Севальнев А.И.* Эпидемиологические особенности парентеральных вирусных гепатитов в условиях крупного промышленного региона : автореф. дис. на соискание науч. степени канд. мед. наук : спец. 14.02.02. — епідеміологія / А.И. Севальнев. — Киев, 2005. — 25 с.
9. Сучасні особливості епідемічного процесу парентеральних вірусних гепатитів у Києві та основні напрямки профілактичних заходів / [Марієвський В.Ф., Гураль А.Л., Шагинян В.Р. та ін.] // Профілактична медицина. — 2009. — № 3. — С. 7–16.
10. Укрепление систем иммунизации и внедрение вакцины против гепатита В в странах Центральной и Восточной Европы и в Новых независимых государствах. Отчет о Совещании. Киев. — 2004 г. — 62 с. Режим доступа: <http://www.vhpb.org>
11. *Шагинян В.Р.* Вакцинация против гепатита В и эпидемиологический процесс HBV-инфекции в Украине / В.Р. Шагинян, А.Л. Гураль, Т.А. Сергеева // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2012. — № 6(67). — С. 55–61.
12. Acute hepatitis B virus infection: relation of age to clinical expression of disease and subsequent development of the carrier state / [B.J. McMahon, W.L. Alward, D.B. Hall, et al.] // J. Infect. Dis — 1985. — Vol. 151, № 4. — P. 599–603.
13. *Chen DS.* Toward elimination and eradication of hepatitis B. Journal of Gastroenterology and Hepatology. — 2010. — Vol. 25. — P. 19–25.
14. Hepatitis B vaccination at three months of age: A successful strategy? / [Chiara F, Bartolucci GB, Mongillo M, et al.] // Vaccine. — 2013 Feb 2. pii: S0264-410X(13)00114-X. doi: 10.1016 [Epub ahead of print]
15. Increased seroprevalence of HBV DNA with mutations in the s gene among individuals greater than 18 years old after complete vaccination. / [Lai MW, Lin TY, Tsao KC et al.] // Gastroenterology. — 2012 Aug; 143(2):400–7. doi: 10.1053/j.gastro.2012.05.002. Epub 2012 May 10

16. Long-term efficacy of plasma-derived and recombinant hepatitis B vaccines in a rural township of Central Taiwan / [Kao JT, Wang JH, Hung CH, Yen YH et al.] // *Vaccine*. — 2009. — Vol. 27. — P. 1858–1862.
17. Long-term immunogenicity of hepatitis B vaccination in children and adolescents in a southern Italian town. *Infection*. / [Stroffolini T, Guadagnino V, Caroleo B et al.] // *Infection*. — 2012. — Vol. 40(3). — P. 299–302.
18. Long-term protection against HBV chronic carriage of Gambian adolescents vaccinated in infancy and immune response in HBV booster trial in adolescence / [van der Sande M., Waight P.A., Mendy M. et al.] // *PLoS ONE*. — 2007. — № 2(1). — P. 753.
19. Observational study of vaccine efficacy 14 years after trial of hepatitis B vaccination in Gambian children / [Whittle H, Jaffar S, Wansbrough M, et al.] // *BMJ*. — 2002. — Vol. 325. — P. 569–574.
20. Persistence of antibody to hepatitis B and protection from disease among Alaska Natives immunized at birth / [Dentinger CM, McMahon BJ, Butler JC, et al.] *Pediatr Infect Dis J*. — 2005. Vol. 24. P. 786–792.
21. Persistence of antibody to hepatitis B surface antigen among vaccinated children in a low hepatitis B virus endemic area / [Aghakhani A, Banifazl M, Izadi N. et al.] // *World J Pediatr*. — 2011. — Vol. 7(4). — P. 358–360.
22. *Pokorska-Lis M. Marczyńska M.* [Are teenagers immunized in infancy still protected against hepatitis B?] [Article in Polish] / *M. Pokorska-Lis, M. Marczyńska // Przegl Lek*. — 2010. — Vol. 67(1). — P. 13–17.
23. Presence of immune memory and immunity to hepatitis B virus in adults after neonatal hepatitis B vaccination / [Zhu CL, Liu P, Chen T. et al.] // *Vaccine*. — 2011. — Vol. 29(44). — P. 7835–7841.
24. Progress in hepatitis B prevention through universal infant vaccination—China, 1997–2006. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2007 May 11;56(18):441–445.
25. *Schillie S.F.* Seroprotection after recombinant hepatitis B vaccination among newborn infants: A review. / S.F. Schillie, TV. Murphy // *Vaccine*. — 2012; 12.012. [Epub ahead of print].
26. Significance and anamnestic response in isolated hepatitis B core antibody-positive individuals 18 years after neonatal hepatitis B virus vaccination in Taiwan. / [Su FH, Bai CH, Chu FY. et al.] // *Vaccine*. — 2012. — Vol. 30(27). — P. 4034–4039.
27. The effects of booster vaccination of hepatitis B vaccine on anti-HBV surface antigen negative children 11–15 years after primary vaccination. / [Yao J, Ren J, Shen L, et al.] // *Hum Vaccin*. — 2011. — Vol. 7(10). — P. 1055–1059.
28. Vaccination against hepatitis B in low endemic countries. / [Kreizchmar M., de Wit GA, Smits LJ et al.] // *Epidemiol Infect*. — 2002. — 128(2). — P. 229–244.
29. *Viral Hepatitis*. — 2012. — Vol. 20; № 2. — 28 p. [http://www.vhpb.org/files/html/Meetings\\_and\\_publications/Premeeting\\_documents/backgrounddoclubjubilana.pdf](http://www.vhpb.org/files/html/Meetings_and_publications/Premeeting_documents/backgrounddoclubjubilana.pdf)
30. Waning-off effect of serum hepatitis B surface antibody amongst Taiwanese university students: 18 years post-implementation of Taiwan's national hepatitis B vaccination programme / [Su F-H, Chen J-D, Cheng S-H, et al.]. *J Viral Hepatitis*. — 2008. — Vol. 15 (1). — P. 14–19.
31. *Weekly Epidemiological Record*. — 2004, July. — №.28 (9) ([www.who.int/immunization/Hepatitis\\_B\\_Rus\\_Mar2008](http://www.who.int/immunization/Hepatitis_B_Rus_Mar2008))
32. WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system. 2013 global summary [http://apps.who.int/immunization\\_monitoring/en/globalsummary/ScheduleSelect](http://apps.who.int/immunization_monitoring/en/globalsummary/ScheduleSelect).
33. World Health Organization, Vaccine-preventable diseases monitoring system, 2009. [http://www.who.int/immunization\\_monitoring/en/globalsummary/GS](http://www.who.int/immunization_monitoring/en/globalsummary/GS)
34. *Wright T.L.* Introduction to chronic hepatitis B infection / T.L. Wright // *Am. J. Gastroenterol*. — 2006. — Vol. 101, Suppl. 1. — P. S1–S6.

## ДО ПИТАННЯ ПРО СТРАТЕГІЮ ВАКЦИНАЦІЇ ПРОТИ ГЕПАТИТУ В. АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД

В.Р. Шагинян

ДУ “Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України”

У роботі представлені аналітичні дані щодо захворюваності на гепатит В у країнах з різними стратегіями вакцинації проти цієї інфекції. Узагальнено результати сучасних наукових досліджень у галузі імунопрофілактики гепатиту В. Для ретроспективної оцінки впливу вакцинації проти гепатиту В на епідемічний процес HBV-інфекції використані результати досліджень, проведених в Україні. Обґрунтовано необхідність диференційованого підходу до стратегії вакцинації проти гепатиту В залежно від ендемічності інфекції.

**Ключові слова:** гепатит В, вакцинація, HBV-інфекція, епідемічний процес.

## ABOUT THE STRATEGY OF HEPATITIS B VACCINATION. ANALYTICAL REVIEW

V.R. Shaginian

SI “The Lev Gromashevsky Institute of Epidemiology and Infectious Disease NAMS of Ukraine”

The work presents the analytical data on the incidence of hepatitis B in countries with different vaccination strategies. The results of modern research in the field of hepatitis B immunization are submitted. For a retrospective assessment of the impact of hepatitis B vaccination in the epidemic process HBV-infection using the results of studies conducted in Ukraine The differentiated approach to the strategy of hepatitis B vaccination, depending on the prevalence of infection is necessity.

**Key words:** hepatitis B, vaccination, HBV-infection, epidemic process.