

**Серологический мониторинг и эпидемиологическая эффективность специфической иммунопрофилактики гепатита В медицинского персонала отечественной вакциной Комбиотех**

*В.Г. Акимкин*

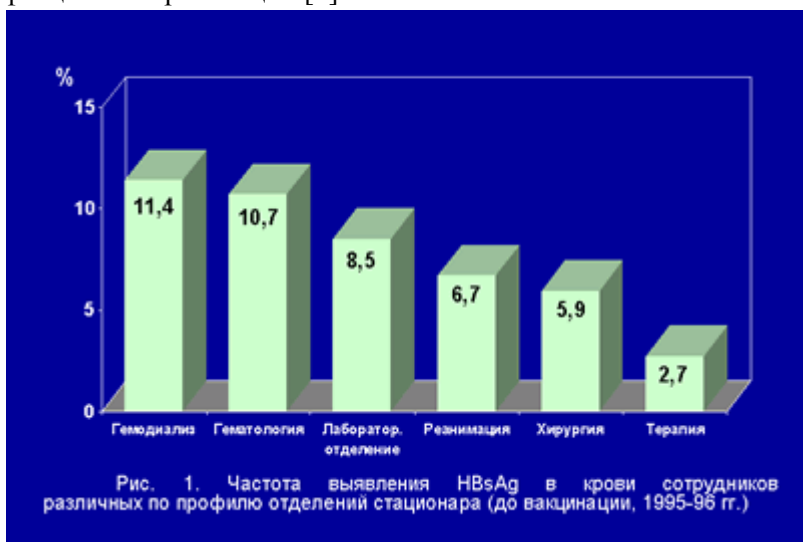
*Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко, Москва, Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова*

При рассмотрении проблемы внутрибольничных инфекций медицинский персонал составляет группу, для которой вирусный гепатит В (ВГВ) является профессиональной патологией. По данным ряда отечественных исследователей, уровень заболеваемости медицинского персонала этой инфекцией превышает показатели заболеваемости населения в 1,5 - 6,6 раза [1 - 6, 8,10,11].

Среди работников различных по профилю отделений лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) частота выявления маркеров инфицирования ВГВ может существенно варьировать (рис.1). Наиболее часто риску инфицирования и заболевания ВГВ подвержены сотрудники отделений гемодиализа, гематологии, хирургии, реанимации, стоматологии, гинекологии (урологии), психиатрии (наркологии), станций переливания крови, лабораторных центров [1 - 6,10].

Следует подчеркнуть, что степень риска инфицирования сотрудников ВГВ в большей степени зависит от следующих причин:

- характера, экстренности и стажа профессиональной деятельности;
- соблюдения правил личной безопасности при работе с инфицированным материалом;
- доли инфицированных ВГВ пациентов в структуре больных конкретного отделения;
- эпидемиологической опасности применяемых методов лечения и диагностики, обусловленной техническими особенностями аппаратуры и возможностью ее надежной дезинфекции и стерилизации [1].



Анализ уровня инфицированности сотрудников хирургических отделений и клинических проявлений ВГВ в зависимости от стажа профессиональной деятельности позволил выявить следующие особенности.

Наиболее интенсивно инфицирование сотрудников ВГВ с развитием тяжелых манифестных форм инфекции наблюдается в первые 5 лет работы (HBsAg - от 1,4% при поступлении на работу до 5,2% к истечению 5 лет).

В последующем отмечается стабилизация уровня выявляемости HBsAg (5 - 10 лет) до 5,7% и некоторое снижение (до 3,2%) в группе со стажем более 15 лет. В группах медицинского персонала со стажем более 10 лет преобладает носительство HBsAg, случаи манифестации инфекции редки.

Увеличение уровня anti-HBs в крови обследованных сотрудников отмечается на протяжении всего времени наблюдения, свидетельствуя о постоянном инфицировании персонала в процессе профессиональной деятельности [1]. Происходит инфицирование в основном через микротравмы кистей рук. По данным опроса сотрудников хирургических отделений некоторых ЛПУ Москвы, проведенного И.А. Храпуновой, до 65% медицинских работников ежемесячно получают микротравмы, приводящие к нарушению целостности кожных покровов [7, 9]. В 2003 году в Москве ВГВ заболело девять, медицинских работников (при этом 6 случаев были признаны профессиональными). Все заболевшие имели микротравмы [9].

В связи с вышеизложенным специфическая иммунопрофилактика ВГВ является важнейшим направлением профилактики профессиональной заболеваемости медицинских работников. В данной публикации подводятся некоторые итоги семилетней работы по проведению специфической иммунопрофилактики ВГВ среди сотрудников крупного стационара с использованием отечественной вакцины против гепатита В Комбиотех.

С 1996 по 2003 год в стационаре по результатам предварительного скрининга на отсутствие маркеров инфицирования ВГВ в крови иммунизировано более 3000 сотрудников. Вакцинацию проводили по стандартной (0-1-6 мес.) и экстренной (0-1-2 мес.) схемам. Уровень anti-HBs в сыворотках крови сотрудников после вакцинации определяли индивидуально методом количественного иммуноферментного анализа, используя наборы «Anti-HBs EIA» фирмы «Hoffmann-La Roche Ltd.» (Швейцария) и отраслевой стандартный образец анти-HBs-антигена вируса гепатита В.

Через 3 мес. в структуре иммунного ответа среди привитых по стандартной схеме (рис. 2) преобладали (более 75%) лица с высокими (500 - 1000 МЕ/л) и очень высокими (более 1000 МЕ/л) протективными концентрациями антител. Средняя геометрическая концентраций антител в наблюдаемой группе составила  $1783,5 \pm 73,5$  МЕ/л.

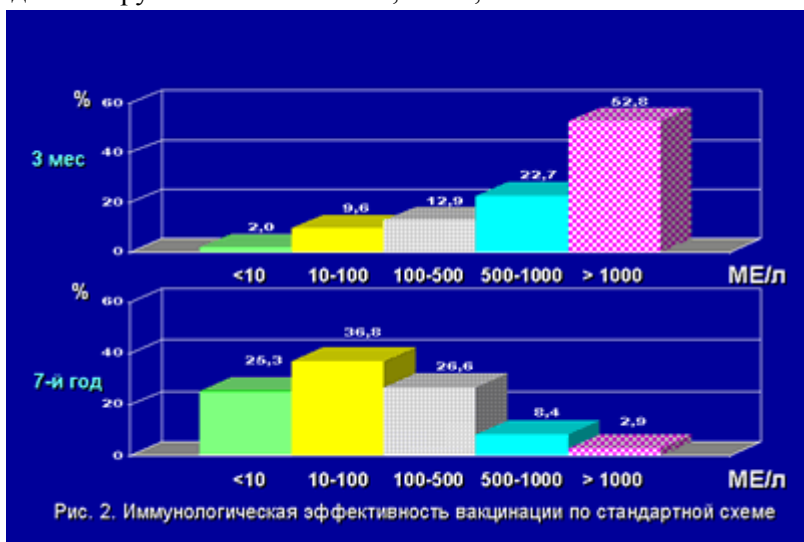


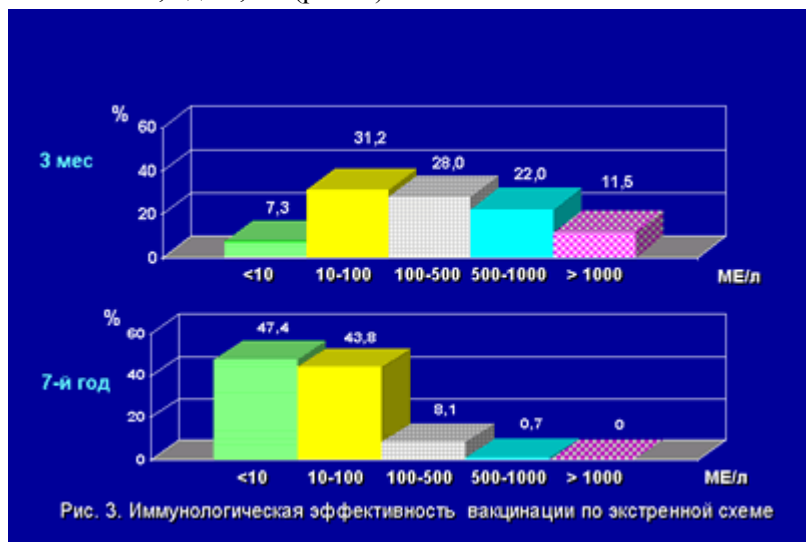
Рис. 2. Иммуннологическая эффективность вакцинации по стандартной схеме

В последующем мы наблюдали ежегодное естественное снижение уровня коллективного иммунитета в исследуемой группе. Структура коллективного иммунитета через 7 лет наблюдения представлена на рисунке 2 в сравнении с первичным поствакцинальным ответом. Следует отметить увеличение удельного веса лиц с отсутствием протективных концентраций антител - с 2,0 до 25,3% и уменьшение доли лиц с высокими и очень высокими концентрациями - с 75,5 до 11,3%.

Таким образом, через 7 лет после проведенного курса иммунизации основная часть (74,7%) привитых сотрудников обладает протективной концентрацией антител, причем с сохранением достаточно высоких показателей коллективного иммунитета - более 350 МЕ/л.

Результаты иммунологических исследований, проведенные в аналогичные сроки в группе вакцинированных по экстренной схеме, свидетельствовали о следующей структуре иммунного ответа. Через 3 мес. основная доля в структуре привитых по экстренной схеме приходилась на лиц со средними (100 - 500 МЕ/л) - 28,0%, высокими - 22,0% и очень высокими - 11,5% - протективными концентрациями антител (рис. 3). Удельный вес лиц с низкими концентрациями антител (10 - 100 МЕ/л) составил 31,2%. Средняя геометрическая концентраций антител в данной группе была -  $485,0 \pm 56,4$  МЕ/л.

В структуре коллективного иммунитета через 7 лет наблюдения по сравнению с первичным поствакцинальным ответом увеличился удельный вес лиц с отсутствием протективных концентраций антител - с 7,3 до 47,4%, а доля лиц с высокими и очень высокими концентрациями уменьшилась с 33,5 до 0,7% (рис. 3)



Таким образом, у значительной доли привитых по экстренной схеме (52,6%) на момент последнего обследования (7 лет) выявляются протективные антитела, однако преимущественно (более 90%) в низких концентрациях.

Анализ полученных результатов стандартной и экстренной схем вакцинации показывает, что, несмотря на создаваемый уровень специфического протективного иммунитета, стандартная схема позволяет достичь значительно более высоких его показателей ( $p < 0,001$ ). Этот факт, по-видимому, объясняется большим интервалом между вторым и третьим введениями вакцины, а также особенностью течения процесса иммуногенеза, характеризующегося медленным нарастанием концентрации антител в ответ на введение рекомбинантного HBsAg.

Результаты исследований, проведенные через 3 мес. после окончания курса иммунизации, свидетельствуют, что подавляющая часть вакцинированных по стандартной схеме имели уровни специфического иммунитета более 500 МЕ/л - 75,5%, в отличие от экстренной - 33,5%.

Аналогичные результаты отмечаются и через 7 лет наблюдения - удельный вес лиц с протективными концентрациями антител составил 74,7%, в том числе с высокой концентрацией антител - 11,3%, в отличие от экстренной - 52,6 и 0,7% соответственно. Указанные различия определяют и динамику напряженности коллективного иммунитета в группах, вакцинированных по различным схемам (рис. 4)



Следует подчеркнуть, что наблюдение динамики коллективного иммунитета в группе иммунизированных по экстренной схеме в большей степени носит научный и теоретический характер, поскольку данная схема введения вакцины предназначена для защиты от заболевания лиц, подвергшихся риску профессионального инфицирования и не преследует цели сохранения максимальной длительности специфического иммунитета, в отличие от стандартной. Тем не менее, по результатам семилетнего наблюдения, кроме решения основной эпидемиологической задачи, следует констатировать и определенную длительность сохранения специфического иммунитета после использования данной схемы введения вакцины, хотя и на низком уровне.

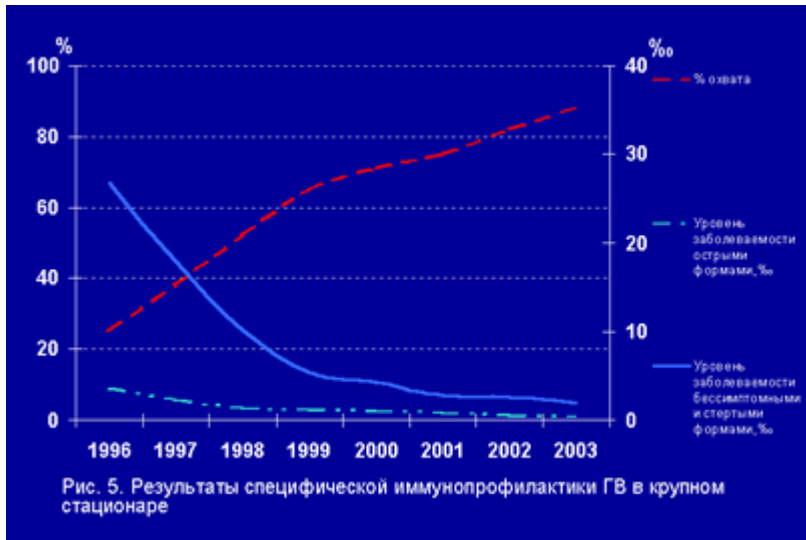
Таким образом, отмечена высокая иммунологическая эффективность обеих схем вакцинации отечественной вакциной. Частота сероконверсий в зависимости от схемы введения составила от 93,8 до 98,5%. Реакции на введение вакцины отмечались у 0,8% иммунизированных, проявляясь небольшим воспалением в области инъекции.

Объективные сложности организационного характера из-за растянутой по времени трехдозовой схемы вакцинации не позволяют решить проблему иммунизации персонала стационара с охватом, близким к 100%. По этой причине в процессе проведения вакцинации выявляется определенная часть сотрудников, которые получают две прививочные инъекции с различными интервалами введения. Результаты исследований показали, что, несмотря на незавершенность в ряде случаев курса иммунизации, более 80% лиц указанной категории имели уровень специфических антител в крови, превышающий защитный (10 ME/л).

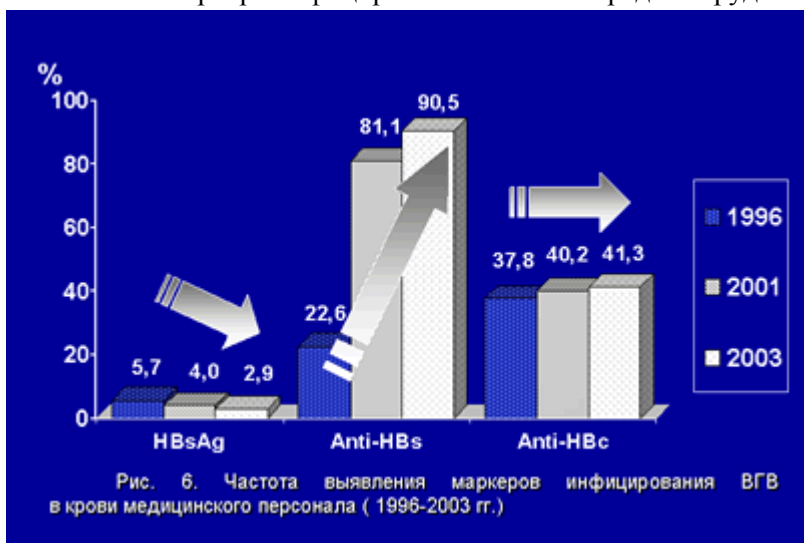
Следует подчеркнуть, что нами не выявлено ни одного вновь зарегистрированного случая заболевания или инфицирования ВГВ сотрудников, получивших полный или рудиментарный (двукратное введение) курс вакцинации.

В результате проведенного мероприятия заболеваемость острыми формами ВГВ уменьшилась в 8,3 раза (рис. 5). Частота бессимптомных и стертых форм среди сотрудников стационара в целом сократилась в 9,5 раза, а среди ряда отделений особого риска заражения (гемодиализа, гематологии) при охвате вакцинацией 98 - 100% - в 15 - 20 раз.

Значимость вакцинопрофилактики гепатита В для медицинских работников сложно переоценить. Данное профилактическое мероприятие имеет важные медико-социальные и экономические последствия.



Значительно снижается число лиц, являющихся носителями HBsAg среди сотрудников (практически в 2 раза за 7 лет наблюдения), за счет наличия специфических антител у подавляющего количества медицинских работников (более 90%) риск профессионального инфицирования становится минимальным. Указанная тенденция отмечается на фоне отсутствия заболеваемости данной нозоформой среди персонала, о чем косвенно свидетельствует стабилизация уровня выявления маркера инфицирования anti-HBs среди сотрудников (рис. 6)



Предотвращенный экономический ущерб только за последние 4-5 лет наблюдения для стационара на 1,5 - 2 тыс. коек составляет 5-6 млн. рублей.

Следует подчеркнуть, что весьма важным остается вопрос о необходимости и сроках проведения ревакцинации. Несмотря на то, что данный вопрос является весьма дискуссионным в современных условиях и в целом в Российской Федерации имеются лишь единичные случаи длительного наблюдения (превышающего 5 лет) за результатами проводимой иммунизации с использованием вакцин импортного производства, можно попытаться сформулировать основные положения для решения вопроса о необходимости и сроках проведения ревакцинации, основываясь на полученных данных.

Основной эпидемиологический критерий для принятия решения о проведении ревакцинации, пожалуй, один - теоретическая возможность заболеть в случае инфицирования ВГВ на фоне отсутствия специфических антител либо уменьшения их концентрации в крови ниже протективного уровня (т.е. менее 10 МЕ/л). Однако существует и другой, не менее важный аспект - принятие решения о коллективном проведении ревакцинации (тогда какой количественный критерий неиммунных лиц среди получивших полный курс вакцинации несколько лет назад следует считать «пороговым»?) или индивидуальном. Если говорить о проведении коллективной ревакцинации, то, вероятно, в качестве количественного «порогового» критерия можно принять удельный вес 25 - 30% лиц с отсутствием протективной концентрации специфических антител в структуре иммунизированных. С учетом полученных нами данных, применяя отечественную вакцину против гепатита В «Комбиотех», следует говорить о проведении ревакцинации через 7 лет после окончания курса вакцинации.

Но целесообразнее - как с эпидемиологических, так и с экономических позиций - индивидуальный подход к тактике ревакцинации. При таком решении вопроса основным критерием будет результат количественного иммуноферментного анализа, причем в этом случае проведение ревакцинации следует рекомендовать при уменьшении содержания специфических антител в крови до низких концентраций (10 - 100 МЕ/л), не допуская, однако, их падения ниже протективного уровня. Помимо указанных аспектов немаловажным критерием для принятия решения будет и возраст ревакцинируемого. Учитывая имеющиеся собственные данные о заболеваемости медицинских работников ВГВ в зависимости от стажа профессиональной деятельности и результаты, полученные другими исследователями, следует предполагать, что «предельным» возрастом для принятия решения о настоятельной необходимости проведения ревакцинации может являться возраст сотрудника 55 - 60 лет.

Следовательно, медицинские работники, будучи группой профессионального риска инфицирования и заболевания ВГВ, безусловно подлежат ревакцинации, некоторые критерии к проведению которой позволили сформулировать результаты проведенной семилетней работы по специфической иммунизации сотрудников крупного стационара с использованием отечественной вакцины против гепатита В Комбиотех.

Заключая, можно представить итоги специфической иммунопрофилактики отечественной вакциной гепатита В Комбиотех, проводимой в крупном стационаре:

- высокая иммунологическая эффективность стандартной схемы вакцинации;
- достаточная эпидемиологическая надежность экстренной схемы вакцинации при угрозе профессионального инфицирования;
- высокий уровень коллективного иммунитета в течение времени наблюдения при вакцинации по стандартной схеме;
- прямая зависимость напряженности специфического иммунитета и длительности сохранения протективного уровня концентрации антител от исходного уровня поствакцинального иммунитета;
- отсутствие заболеваемости вакцинируемых при проведении иммунопрофилактики по стандартной (экстренной) схеме, а также при двукратном введении вакцины;
- значительное снижение уровня заболеваемости медицинского персонала различными клиническими формами ВГВ в стационаре в целом;
- профилактика профессиональной заболеваемости;
- ощутимый предотвращенный экономический ущерб;
- необходимость законодательного решения вопроса о ревакцинации медицинского персонала как группы риска через 7 лет после законченного курса иммунизации.

## Литература

1. Акимкин В.Г. Эпидемиологическая характеристика частоты выявления маркеров инфицирования вирусами гепатитов В и С в крови медицинского персонала лечебно-диагностических отделений стационара / В.Г. Акимкин, Б.Н. Лыцарь, С.В. Скворцов, Л.М. Самоходская, И.В. Аристархова, И.А. Сымакова, Е.К. Дьячук // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 1998. № 4. С. 21-24.
2. Каира А.Н. Вирусные гепатиты В и С среди медицинских работников Московской области и их профилактика / А.Н. Каира, Г.В. Ющенко // *Эпидемиология и инфекционные болезни* 2002. № 2. С. 30 - 34.
3. Ковалева Е.П. Профилактика внутрибольничных инфекций у медицинского персонала // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2000 № 5. с. 17 - 20.
4. Ковалева Е.П. Артифициальный механизм передачи возбудителей вирусных гепатитов/ Е.П. Ковалева, Н.А. Семина, И.А. Храпунова и др. // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2002. № 2. С. 40 - 43.
5. Коришунова Г.С. Вирусные гепатиты В и С - внутрибольничные инфекции. Гепатиты В, С и D - проблемы диагностики, лечения и профилактики. / Г.С. Коришунова, В.Н. Садовникова // Тез. докл. IV Российской научн.- практ. конф. М., 2001. С. 180 - 181.
6. Семина Н.А. Актуальные вопросы внутрибольничных инфекций. Внутрибольничные инфекции. / Н.А. Семина, Е.П. Ковалева, В.В. Галкин // *Материалы секции по внутрибольничным инфекциям VIII съезда Всеросс. общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов*. М., 2002. С. 53 - 59.
7. Храпунова И.А. 10-летний опыт работы отдела организации надзора за лечебно-профилактическими учреждениями Центра Госсанэпиднадзора в Г. Москве по профилактике внутрибольничных инфекций. Внутрибольничные инфекции // *Материалы секции по внутрибольничным инфекциям VIII съезда Всеросс. общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов*. М., 2002. С. 73 - 80.
8. Храпунова И.А. Состояние внутрибольничной инфекционной заболеваемости медицинских работников в лечебно-профилактических учреждениях Москвы // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2002. № 2. с. 20 - 23.
9. Храпунова И.А. Заболеваемость медицинских работников Москвы гепатитом В: итоги иммунизации // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2003. № 3. С. 25 -28.
10. Шахгильдян И.В. Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика) / И.В. Шахгильдян, М.И. Михайлов, Г.Г. Онищенко. // М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ, 2003. - 384 с.
11. Шахгильдян И.В. Вакцинопрофилактика гепатита В в России - итоги и перспективы. Гепатит В, С и D - проблемы диагностики, лечения и профилактики //Тез. докл. V Российской научн.-практ. конф. М., 2003. с. 338 - 343.