ЕПИДЕМИОЛОГИЧНА И ИМУНОЛОГИЧНА ЕФЕКТИВНОСТ НА ВАКСИНАТА СРЕЩУ ВИРУСЕН ХЕПАТИТ В

А. Кеворкян

Катедра по епидемиология и медицина на бедствените ситуации, Факултет по обществено здраве, Медицински университет – Пловдив

EPIDEMIOLOGICAL AND IMMUNOLOGICAL EFFICACY OF HEPATITIS B VACCINE

A. Kevorkyan

Department of Epidemiology and Medicine of Disastrous Events, Faculty of Public Health, Medical University – Plovdiv

Резюме. *Откриването на вируса на хепатит В (HBV) и създаването на ефективна ваксина се определят като едно от забележителните научни постижения на XX век. С интегрирането на ваксината срещу хепатит В в имунизационните календари на над 90% от страните – членки на Световната здравна организация, като универсална имунизация за новородени са отчетени значими промени в епидемиологията на инфекцията: намаляване на общата заболяемост от вирусен хепатит В (ВХВ), намаляване на заболяемостта от ВХВ и разпространението на HBsAg сред лица в имунизационна възраст, намаляване на заболяемостта и смъртността от чернодробна цироза и хепатоцелуларен карцином в страни от трите зони на ендемичност. Отчитането на ефекта от ваксината върху свързаните с HBV хронични чернодробни заболявания, чернодробна цироза и хепатоцелуларен карцином изисква десетилетия, но в по-краткосрочен порядък ефектът може да се измери с влиянието върху острата (симптомна) HBV инфекция. Ефикасността на имунизацията с хепатит В ваксина е добре проучена и доказана при различни имунизационни схеми и ваксини. Същевременно обект на многобройни и дългогодишни наблюдения е продължителността на поствакcиналаната защита, осигурена от ваксината, и свързаната с това преценка за необходимостта на допълнителни (бустерни) дози. Предствената дискусия върху епидемиологичната и имунологичната ефективност на имунизацията срещу хепатит В е допълнена с данни от наши наблюдения и проучвания. През май 2010 г. Световната здравна асамблея прие резолюция, с която признава вирусните хепатити за глобален проблем на общественото здраве. Отговорът към това предизвикателство е насочен в няколко направления: подкрепа на имунизационните програми срещу вирусните хепатити, осигуряване на техническо ръководство и организиране на превалентни проучвания.*

Ключови думи: *хепатит В ваксина, епидемиологична и имунологична ефективност, превенция*

Summary. *The discovery of HBV and the development of effective vaccine are among the outstanding achievements of the 20th c. The incorporation of the universal vaccination of infants in the active immunization schedule in over 90% of the WHO member states resulted in significant changes regarding the epidemiology of infection: a decrease in the morbidity rate, a marked reduction in the HBV distribution and prevalence rate among individuals of immunization age as well as a decrease in the prevalence rate of liver cirrhosis and hepatocellular cancer in countries belonging to the three endemicity zones. The adequate assessment of the impact of immunization on the HBV related chronic liver conditions, liver cirrhosis and cancer typically takes decades, however, in the short term, the effect is likely due to the decrease in the acute (symptomatic) HBV infection rates. The effectiveness of hepatitis B vaccine has been extensively studied and verified under different immunization schedules and vaccine formulations. Moreover, the duration of the*

protective immunity following vaccination has also been an object of long term observations in view of the necessity of administration of booster doses. In this study, we present our own data and observations on the effectiveness of mass hepatitis B vaccination. In May 2010, the World Health Assembly adopted a special resolution, stating that viral hepatitis presents a global public health problem. The action plan in response to this challenge is focused on several aspects˜ support for the immunization programs against viral hepatitis, provision of technical guidance and organization of prevalence studies.

Key words: *hepatitis B vaccine, epidemiological and immunological efficacy, prevention*

Увод

Вирусният хепатит В е сред най-значимите болести на човечеството и е сериозен глобален проблем на общественото здравеопазване въпреки дългогодишните усилия на медицинската общност [42]. По данни на Световната здравна организация (СЗО) около 2 млрд. души в света са с маркери на хепатит В вирусна инфекция (HBV инфекция), а повече от 350 млн. са хроничните носители [50]. Рискът от развитие на хепатоцелуларен карцином е 100 пъти по-висок при пациенти с хронична HBV инфекция [28], като по прогнози 15-40% от тях ще развият чернодробна цироза, чернодробна недостатъчност или хепатоцелуларен карцином [35]. От инфекциозна болест със сериозни последици, без перспективи за повлияване към настоящия момент вирусният хепатит В се отнася към заболяванията, намиращи се във фаза на епидемиологичен контрол. Със създаването на високоимуногенна хепатит В ваксина в началото на 80-те години на XX век стремежът на човечеството да повлияе и промени епидемиологията на HBV инфекцията става реален.

Идеята и необходимостта за създаване на ваксина срещу инфекциите, причинени от HBV, възникват не толкова за ограничаване на острата симптомна инфекция, колкото във връзка с повлияване на сериозните усложнения на хроничната HBV инфекция. През 1969 г. Baruch Blumberg и Bruce Smith, работещи във Fox Chase Cancer Center (FCCC) в САЩ, изказват мнение, че HBV е етиологично свързан с първичния хепатоцелуларен карцином [17]. Поради факта, че хепатоцелуларният карцином (ХЦК) не е широко разпространен в САЩ, започват съвместни проучвания в Западна Африка в средата на 70-те години на XX в., които продължават през следващите две десетилетия. В екипа им се включват учени като B. Larouze, M. Payet, W. Bodmer, T. London, както и сенегалски учени от университета в Дакар, чиито наблюдения и проучвания са фундаментални в познанието за вирусната карциногенеза на HBV, както и за определянето на някои от критериите за разработената впоследствие ваксинационна програма. Доказателство за етиологичната роля на HBV при хепатоцелуларния карцином (ХЦК) е установената корелация между заболяемостта от ХЦК и преваленса на хроничната HBV инфекция [16] – страните в хиперендемичната зона (преваленс на HBsAg > 8%) са с най-висока заболяемост и смъртност от ХЦК.

Създаването на първата хепатит В ваксина е дело на Baruch Blumberg и Irving Millman през 1969 г. тя е патентована от FCCC, като първоначално е представлявала вирус, третиран с топлина [17]. Познатите сега хепатит В ваксини съдържат HBsAg и се получават по два различни метода: получени от човешка плазма или чрез рекомбинантна ДНК технология. В България плазмени ваксини не са регистрирани, прилагани и липсват данни за тяхната имунологична и епидемиологична ефективност.

Ефективността на хепатит В ваксината за превенцията на HBV инфекцията и нейните хронични последици е оценена на 95%, като тя е определена като първата ваксина срещу значим човешки карцином [53]. По данни на СЗО от 1982 г. досега в света са приложени над 1 млрд. дози ваксина [53].

Целта на настоящата работа е въз основа на данни от литературата и собствени проучвания да се анализира и оцени:

– епидемиологичната ефективност на прилаганата хепатит В ваксина чрез проследяване на промените в заболяемостта и разпространението на инфекцията;

– имунологичната ефективност на прилаганата хепатит В ваксина чрез проследяване на първичния имунен отговор и неговата продължителност, както и необходимостта от допълнителни (бустер) дози ваксина.

Материал и методи

Използвани са 59 литературни източника, в които се дискутира темата, 15 от които на автори в страната. Данните са допълнени с резултати от публикувани собствени проучвания върху:

– динамиката на острата заболяемост от хепатит В в Пловдивска област за периода 1982-2010 г. (обща заболяемост и по възрастови групи);

– първичния имунен отговор (наличие на anti-HBs ≥ 10 mIU/ml) след имунизация с хепатит В ваксина при медицински персонал и пациенти с терминална бъбречна недостатъчност, провеждащи хемодиализа;

– продължителността на постваксиналната протекция (наличие на anti-HBs ≥ 10 mIU/ml) 5, 10 и 15 години след имунизация с хепатит В ваксина при деца и медицински персонал.

Обсъждане

Идеята за постигане на ерадикация на вирусен хепатит В (ВХВ) е дискутирана за първи път на Международна конференция в Женева през 1989 г. [1, 15]. С цел осъществяване на тази идея през 1992 г. Световната здравна асамблея (СЗА) приема резолюция 45.17, с която призовава страните – членки да включат ваксината срещу хепатит В в имунизационните си програми, като целта е това да се постигне в глобален мащаб до 1997 г. [56]. Стратегията на СЗО е насочена първоначално към страните във високоендемичната зона (преваленс на хроничната HBV инфекция ≥ 8%), които трябва да въведат задължителна имунизация за всички новородени в имунизационните си програми до 1995 г., а останалите страни до 1997 г. [54]. Държавите, които най-рано са адаптирали ваксината за новородени, са Тайланд (1984 г.), Израел (1989 г.), Малайзия (1990 г.), Гамбия (1990 г.), Италия, Испания и САЩ през 1991 г. България е сред първите включили се в тази глобална инициатива през месец август 1991 г. Към 2009 г. масова имунизация на новородени с хепатит В ваксина се прилага в 74% от държавите в Европейския съюз и в 92% (177/193) от страните членки на СЗО, при 70% обхват на подлежащите [55]. Към юли 2011 г. броят на страните, интегрирали ваксината в имунизационните си програми, достигна 179 спрямо 31 през 1992 г. [51].

Главен обект в стратегията на СЗО е превенция на хроничната HBV инфекция и нейните сериозни последствия, каквито са чернодробната цироза и хепатоцелуларният карцином [26].

Ефикасността на имунизацията с ваксина срещу хепатит В е добре проучена и доказана при различни имунизационни схеми и ваксини. През последните 2-3 десетилетия са натрупани много научни факти в света и у нас относно епидемиологичната, имунологичната и икономическата ефективност на хепатит В ваксината: значително намаляване на общата заболяемост от ВХВ [7,59], намаляване на заболяемостта от ВХВ и разпространението на HBsAg сред лица в имунизационна възраст [7, 14, 57, 59], намаляване на заболяемостта и смъртността от чернодробна цироза и хепатоцелуларен карцином [29].

Епидемиологична ефективност

Отчитането на ефекта от ваксината върху свързаните с HBV хронични чернодробни заболявания, чернодробната цироза и хепатоцелуларния карцином изисква десетилетия, но в по-краткосрочен порядък ефектът може да се измери с влиянието върху острата (симптомна) HBV инфекция. Преди въвеждането на хепатит В ваксината са прилагани множество други превантивни мерки – скрининг на донорската кръв; инактивационни техники при приготвяне на биопродукти, получени от плазма; въвеждане на мерки за контрол и прилагане на специфичен имуноглобулин при суспектна експозиция. Въпреки че тези мерки намалят риска от предаване на HBV, нито една от тях не е толкова ефективна, колкото активната имунизация с хепатит В ваксина, която остава единствената най-важна превантивна мярка.

Показателни за това са данните от надзора на HBV инфекцията, проведен сред 27 страни членки на Европейския съюз и EEA/EFTA [45]. За десетгодишен период – от 1995 до 2005 г., острата заболяемост от ВХВ е намаляла от 6,7‰ на 1,5‰. Наблюдаваните промени в заболяемостта от ВХВ са част от многогодишната динамика на епидемичния процес, повлияна през последните години от значителни научни и приложни постижения при осъществяване на надзора и контрола на заболяването.

Наши проучвания и проведен епидемиологичен анализ показват трайна низходяща тенденция в заболяемостта от ВХВ – за периода от въвеждане на разделната регистрация на вирусните хепатити през 1982 г. до 2010 г. (почти тридесетгодишен период) заболяемостта сред общата популация е намаляла повече от пет пъти: от 33‰ до 5,16‰ за страната и от 38,41‰ до 7,39‰ в Пловдивска област [3]. Промените в заболяемостта могат да бъдат свързани с влиянието на:

– причини от социалния, поведенческия и демографския спектър,

– общо подобряване на стандарта на живот,

– въвеждане на мерки в общественото здравеопазване, като контрол на кръвните продукти, използване на универсални предпазни мерки в здравните заведения,

– въвеждане на масова имунизация на новородени.

Ефективността на ваксинацията като масова профилактична интервенция може да се демонстрира не само чрез предизвиканото от нея понижаване на заболяемостта, но още по-отчетливо при сравняване на тенденцията в заболяемостта през двата периода: предимунизационен и имунизационен [4]. В доимунизационния период (1982-1991 г.) трендовата линия на заболяемостта е с възходящ наклон. Трябва да се отбележи, че в края на този период, между 1988-1991, започват да се провеждат селективни имунизации на новородени от HBsAg (+) майки, както и на рисков медицински персонал, които оказват само известно влияние върху разпространението на инфекцията. През втория – имунизационен, период (1992-2010) трендовата линия на заболяемостта е коренно различна и е с низходящ наклон, което подтвърждава хипотезата за причинно-следствена връзка между промените в заболяемостта и провежданата имунизационна стратегия [4].

Наред с общото намаляване на заболяемостта са регистрирани и промени по възрастови групи. В доимунизационния период в България е отчетена висока заболяемост при деца и изравняване по този показател с възрастната популация: при новородени – 31,1‰; от 1-3 г. – 31,6‰; 4-7 г. – 59,9‰; 15-19 г. –50,0‰, и 20-29 г. – 50,2‰ [32]. Подобно изравняване и дори повисоки относителни дялове на заболели от ВХВ сред децата е документирано при проучвания на Й. Стоилова [8]. С въвеждане на масовата имунизация на всички новородени у нас заболяемостта при децата от 0-7 г. е снижена рязко в сравнение с доимунизационния период. През 1999 г. това снижение е над 85%, с над 62% при деца на възраст от 1-3 год. и с около 56% при 4-7-годишните [6]. Проучвания на Н. Попиванова и кол. в Пловдивска област отчитат забележителен спад в относителните дялове на заболелите от ВХВ по групи, съпоставяйки доимунизационния период 1987-1991 г. и следимунизационния 1996-2000 г.: при кърмачета от 2,4 до 0,4%, деца до 3 г. от 4,88 до 1,04% и при деца до 7 г. от 10,36% до 4,91% [41]. Тези резултати представляват неоспоримо доказателство, че имунизацията е най-ефективното средство за овладяване, контролиране и елиминиране на епидемичния процес [6]. Наши данни също отчитат драстично понижаване на заболяемостта от остър ВХВ във възрастовите групи, обект на масова имунизация – понижаването на заболяемостта от ВХБ във възрастовите групи 0-14 г. и 15-19 г. през 2010 г. в сравнение с 1982 г. е съответно с 95,54% и 62,6% [3].

Проследяването на ефекта от ваксината е изключително демонстративно в страни, които се отнасят към високоендемичната зона на разпространение на HBV като Тайван. Установено е намаляване на носителството на HBsAg при децата от 9,8% през 1984 г. до 0,7% през 1999 г. [25]; средногодишната заболяемост от хепатоцелуларен карцином при деца на възраст 6-14 г. е намаляла от 0,7 на 100 000 през 1981-1986 г. на 0,36 на 100 000 през 1990-1994 г.; смъртността от хепатоцелуларен карцином при деца е понижена с 60-70% при сравняване на периода 1974-1983 г. и 1984-1999 г. [33].

Сред страните от зоната със средна ендемичност резултатите от въвеждането на рутинната имунизация при деца също са впечатляващи. В Малайзия носителството на HBsAg при деца на възраст 7-12 г. намалява от 1,6% през 1997 г. на 0,3% през 2003 г. [40]. Значимо редуциране сред нивото на хроничните носители се отбелязва и в Италия (особено в хиперендемичната южна част на страната) [18].

Въвеждането на хепатит В ваксината в световен мащаб и отчитането на нейния ефект върху: заболяемостта от остър ВХВ *(на 100 000 население);* смъртността от остър ВХВ *(на 100 000 население);* преваленса на HBsAg *(на 100 население);* заболяемостта и смъртността от HCC *(на 100 000 население) дават* основание да се говори за промени в епидемиологията и отразяват ефективността на имунизационната програма.

Имунологична ефективност. СЗО препоръчва при имунизация на новородени да се прилага моновалентна хепатит В ваксина, поради факта, че комбинираните ваксини не са подходящи за деца под 6-седмична възраст. За рутинна преекспозиционна профилактика се предпочита прилагането на моноваксина в схема от три ваксинални дози (за възрастни от 20 μg HBsAg/1 ml и за новородени и деца до 15 години от 10 μg HBsAg/0,5 ml), приложени интрамускулно. Установено е, че след месец от първата ваксинална доза anti-HBs ≥ 10 mIU/ml образуват между 10 и 30% от имунизираните. Завършената ваксинална схема (три дози на 0-1 м.-6 м., i.m.) осигурява образуване на протективни anti-HBs антитела при здравите възрастни лица в 90%, а при кърмачетата този процент е по-висок – 95-100% [54]. Антителният отговор зависи от вида на ваксината, схемата за приложението и индивидуалната имунологична реактивност на ваксинираното лице. Факторите, които могат да намалят имуногенността на ваксината, са: възраст (> 40 години), тегло (наднормено), генетика, хемодиализа, HIV инфекция, нарушения в имунната система, тютюнопушене, подкожно инжектиране, инжектиране в глутеалната

област, замразяване на ваксина и ускорена схема на приложение [54]. По литературни данни мъжкият пол се свързва с по-слаб имунен отговор след прилагане на рекомбинантна ваксина [24].

Проучвания върху имунологичната ефективност на ваксината и свързаната с нея сероконверсия (от HBsAg към anti-HBs) показват вариации, произтичащи най-вече от възрастта на имунизираните. Наличие на anti-HBs се доказва при новородени деца в над 95%, при лица от 2-19 г. в ~99%, при 20-29 г. в ~95%, при 30-39 г. в ~90%, при 40-49 г. ~85%, при 50-59 г. ~70%, над 59 г. ~50%, при бъбречна недостатъчност, HIV инфекция и друга имуносупресия в 50-70%, при наличнo чернодробно заболяване в 60-70% [54].

Специфична популация имунокомпрометирани пациенти са пациентите с терминална бъбречна недостатъчност на хронична хемодиализа. Редица автори отчитат субоптимален имунен отговор след имунизация с хепатит В ваксина в сравнение със здравата популация, като в отделни проучвания имунният отговор е между 35-83% и е мултифакторно обусловен, както от страна на самите пациенти, така и от прилаганите имунизационни схеми, дози, методи на апликация и др. [11, 27, 44].

Установени са различия в имунните отговори след ваксинация с хепатит В ваксина при хемодиализирани пациенти в зависимост от броя ваксинални дози: при прилагането на схема от три дози anti-HBs се доказва при 64% (34-88%) от хемодиализираните пациенти, докато при четиридозова схема при 86% (40-98%) [24] – показател, който се доближава до имунния отговор при здрави възрастни. Смята се, че модифицирането на дозовия режим при имунокомпрометирани пациенти, включително удвояването на количеството на стандартния HBsAg или администрирането на допълнителни дози, може да доведе до нарастване на имунния отговор. Изследователи установяват в значително по-високи стойности защитни антитела при прилагане на ваксинални дози от 40 μg HBsAg: при тридозов режим нивата на сероконверсия са 81-85,5% [43, 48], а при четиридозов режим достигат 87-93,1% [44, 46].

В наши проучвания върху първичния имунен отговор след имунизация със стандартна схема и доза ваксина при клинично здрави лица (медицински персонал) се установяват протективни anti-HBs антитела при 92,8% [31]. Можем да приемем това като много добър имунологичен показател предвид средната възраст на участвалите в проучването (40,3 ± 2,6 год.) и дългогодишната професионална експозиция на кръв/телесни течности и риска от инфектиране с HBV. За сравнение, при изследването на първичния имунен отговор при имуносупресирани лица, каквито са пациентите с терминална бъбречна недостатъчност, anti-HBs в протективни стойности се установи само при 59,7% (95% CI, 46,45÷71,95%) от имунизираните [5].

За разлика от стандартната тридозова схема, схема от четири дози е препоръчвана при имунокомпрометирани пациенти, както и за постекспозиционна профилактика [54]. С цел подобряване на имунния отговор СЗО и CDC препоръчват пациентите с хронична бъбречна недостатъчност да бъдат имунизирани по възможност в преддиализния стадий по 4-дозова схема (0–1 м.–2 м.–6 м.) в количество по 40 μg HBsAg, както и ежегодно проследяване на количеството на anti-HBs [23].

Трябва да се отбележим също, че приблизително 5-10% от здравите имунокомпетентни индивиди не формират anti-HBs след ваксинация. Смята се, че липсата на имунен отговор е и генетично детерминирана [39], като се асоциира с различни HLA-DR алели (HLA-DR3, DR7 DQ2), отсъствие на HLA-A2 алел и понижен Th-клетъчен отговор, наред с другите дискутирани фактори.

Сред причините за неуспех от ваксинация при деца, имунизирани със стандартна схема и доза хепатит В ваксина, трябва да бъдат взети под внимание данни за хронична HBV инфекция при бременната жена. Деца, родени от HBsAg(+) майки, са в по-висок риск от инфектиране с HBV спрямо децата, родени от HBsAg(-) майки. В такива случаи за осигуряване на по-високо ниво на протекция се препоръчва приложение на HBIG [21]. Като правило HBIG се прилага в допълнение към хепатит В ваксината. Осигурената защита от HBIG е незабавна, но с продължителност 3-6 месеца [54]. Смята се, че комбинираното прилагане на ваксина и HBIG ще намали риска от вертикално предаване с около 90% [21]. Проучвания сочат, че почти 4% от бебетата на HBsAg(+) майки са перинатално инфектирани с HBV независимо от проведената активна и пасивна имунизация. В случаите на репликативна инфекция при майката – HBeAg (+), процентът достига над 10%, като 25-50% от инфекциите се дължат на вируси мутанти (vaccine-escape HBV mutants) и са причина за неуспех от проведената имунизация. Най-честата мутация засяга кодон 145 на S региона на генома на вируса (G145R) и е описана в Италия, Китай, Гамбия, Тайланд, Сингапур, Япония, Бразилия и САЩ, като все още се среща рядко. Според някои учени и експертни групи няма доказателства мутациите да представляват заплаха за успеха на провежданите имунизации [37], както и че тяхната поява е вторична – следствие на имунна преса върху дивия тип HBV от провежданите имунизации.

Сред малкото публикувани източници в страната за ефекта от комбинирано приложение на ваксина и специфичен имуноглобулин е проучването на Б. Илиев и кол. от 1989 г. [30], проведено в периода на селективна имунизация на новородени (1988-1991 г.). От проследените 59 рискови новородени, но профилактирани с ваксина и HBIG до навършване на седеммесечна възраст (1 месец след последната имунизационна доза при стандартна схема), при нито едно от децата не се наблюдава HBV инфекция или персистираща антигенемия. Подобни наблюдения върху ефекта на ваксината при новородени от HBsAg(+) майки, но с малко по-голяма продължителност от същия период са проучванията на П. Драганов и кол. [2] и М. Теохарова и кол. [10], които констатират прогресивно понижение на относителния дял на HBsAg(+) деца.

Водещи институции по надзора и контрола на ВХВ (СЗО и CDC) препоръчват постекспозиционнна профилактика от специфичен имуноглобулин в съчетание с ваксина по схема (комбинирана активно-пасивна имунопрофилактика) при непосредствен риск от заразяване с HBV, като неваксиниран медицински персонал, претърпял професионална рискова експозиция, и сексуални партньори на лице, инфектирано с HBV.

При стандартна имунизация на новородени и здрави имунокомпетентни възрастни с хепатит В ваксина не се изисква рутинно постваксинално тестване на първичния имунен отговор. Изясняването на постваксиналната протекция се препоръчва при имунизация на групи в риск: новородени от HBsAg(+) майки, професионално експонирани на HBV, хемодиализирани, HIV инфектирани, сексуални партньори на HBsAg(+) [19].

Важен момент в превенцията на HBV инфекцията при медицински персонал във висок риск от контакт с кръв и/или други телесни течности е прецизирането на първичния постваксинален отговор [9, 47], както и диференциране на причината за неуспех от ваксинацията (3 дози по схема) чрез изследване на хепатитни маркери (HBsAg, anti-HBc) [47].

Лица, недостигнали протективни стойности на anti-HBs и след четвъртия прием, трябва да довършат втората имунизационна серия с още две дози или общо (3 + 3) и в период от 1-2 месеца след последната доза да се проследят отново серумните антитела. Прието е като трайни „non responders" да се дефинират необразувалите anti-HBs > 10 IU/ml след две пълни имунизационни серии и отрицателни хепатитни маркери, което ги прави възприемчиви към HBV и трябва да бъдат профилактирани с HBIG при парентерален контакт с кръв на известен или вероятен HBsAg (+) източник.

Обект на многобройни и дългогодишни наблюдения е продължителността на постваксиналната защита, осигурена от ваксината, и свързаната с това преценка за необходимостта на допълнителни (бустерни) дози ваксина. В резултат на множество наблюдения за закономерност се приема фактът, че с времето количеството на протективните anti-HBs антитела спада под възприетия за граничен праг от 10 mIU/ml при 10-50% от ваксинираните преди 10-15 г. [29] и дори при 15-97% от ваксинираните преди 10-19 г. [12].

Проведени от нас наблюдения върху продължителността на имунния отговор при медицински персонал, имунизиран при стандартна схема и доза ваксина, показаха високи нива на серопротекция (наличие на протективни стойности anti-HBs): при имунизираните преди 10 години в 75,3%, а сред имунизираните преди 15 г. в 92,9%[31]. Подобни резултати установихме и при изследване на деца, имунизирани в кърмаческа възраст [49]. Трябва да се отбележи, че липсата на антитела (anti-HBs < 10 mIU/ml) при имунизирани преди години не доказва отсъствие на протекция.

Изследвания върху имунитета след ваксинация срещу хепатит В показват, че той не е само хуморален и че имунологичната памет, детерминирана от HBsAg-специфичните Т-лимфоцити, персистира дълго след ваксинация при реципиенти със серумни антитела < 10 mIU/ml. При отделни наблюдения и при експериментални условия е изследвано взаимодействието между паметовите В-клетки, паметовите Т-клетки, паметовите цитотоксични Т-лимфоцити и антиген-антитяло комплекси, които са отговорни за имунната памет [29].

Прието е персистирането на постваксиналния имунитет и наличието на имунна памет да се измерва и оценява по един от четирите начина [29]:

– наличие на анамнестичен имунен отговор след бустер доза ваксина;

– изследване in vitro на В- и Т-клетъчна активност;

– определяне дела на инфектираните сред имунизираните и

– серопревалентни проучвания.

Един от най-достъпните метод и за потвърждаване наличието на имунологична памет, макар и индиректен, е измерването на имунния отговор при бустерна доза ваксина. Наличието на автоимунен отговор (АИО) се дефинира като четирикратно или по-голямо нарастване на постбустерните антитела между 2 и 4 седмици след бустерната доза при индивиди, които имат измерими стойности на антителата (anti-HBs ≥ 10 IU/ml), или образуване на постбустерни anti-HBs антитела

≥ 10 IU/ml между 2 и 4 седмици след бустерната доза при индивиди, които нямат доловими антитела. При повечето проучвания в света наличието на АИО се определя след интервал от 14-28 дни [59].

По литературни данни след провокация (бустер) нивото на отговорилите с протективни титри срещу хепатит В варира в широк диапазон: [36,82]. При лица, неотговорили на бустерна доза, би следвало да се разширят изследваните хепатитни маркери с HBsAg, anti-HBc, HBV-DNA.

Точната продължителност на протекцията след рутинна имунизация с хепатит В ваксина на новородени е неизвестна и независимо от причините за спад в титъра на поствакcинaлните антитела, трябва да се отбележи, че натрупаните научни доказателства в света не установяват корелация между загубата на anti-HBs и загубата на имунитет [13].

Получените от нас резултати при деца, имунизирани с хепатит В ваксина по стандартната за България схема (0–1–6 м.), са показателни за персистирането на поствакcинaлна протекция 5 до 15 години след имунизация дори при нива на anti-HBs < 10mIU/ml. Доказателство за това е фактът, че само при 0,7% (при едно дете) се установи наличие на HBsAg и anti-HBc, а наличие на имунна памет при всички деца, получили бустерна доза ваксина, се доказа при 100% [3,49].

През 2000 г. Европейска консенсусна група относно продължителността на поствакcинaлния имунитет, индуциран от хепатит В ваксината, и водещи експерти излизат със становище, според което натрупаните научни наблюдения и доказателства не подкрепят на този етап необходимостта от бустерна доза хепатит В ваксина при имунокомпетентни индивиди (новородени, деца и подрастващи), отговорили на първичната ваксинална схема [13]. Въпреки това мониторирането във времето е необходимо, актуално и трябва да продължи, за да се потвърди отсъствието на клинични епизоди на HBV инфекция, както и за установяване на евентуално възникнало HBsAg носителство след 15 години. През 2002 г. СЗО потвърждава това становище [52], както и необходимостта от оценка на персистирането на имунна памет във времето в страните, провеждащи имунизация срещу HBV [59].

Заключение

Превенцията на HBV инфекцията чрез универсална имунизация е оценена като една от най-успешните интервенции в здравеопазването, като целта е 90% имунизационно покритие на всички деца с три дози ваксина до 2015 г. [34].

Библиография

1. Георгиев, П., Ликвидация и елиминация на инфекциозните болести, С., 1992.

2. Драганов, П., М. Теохарова и Е. Гъбев. Приложение на хепатит В ваксина при новородени деца от майки, положителни за HBsAg. Служ. Бюл., С., НИЗПБ, 1989, № 6, 76-79.

3. Кеворкян, А. Проучване върху динамиката на епидемичния процес на вирусен хепатит Б в Пловдивска област на съвременния етап. Дис. труд за ОНС "доктор". Пловдив, 2012.

4. Кеворкян, А., Н. Петрова, Й. Стоилова и Е. Кунчева. Перспективи за ерадикация на хепатит В. – Български медицински журнал, **3**, 2009, № 3, 34-39.

5. Кеворкян, А., П. Теохаров, Н. Петрова, А. Плачкова и Н. Ангелова. Проучване върху протекцията на хемодиализирани пациенти с хепатит В ваксина – рискови фактори за субоптимален имунен отговор и препоръки за повишаване на ефекта от имунизацията. – Нозокомиални инфекции, **6**, 2009, № 1-2, 68-77.

6. Кожухарова, М. и Н. Гачева. Ваксини и имунизации. Практическо ръководство. С., 2001, 50-58.

7. Кожухарова, М., Н. Владимирова. Промените в заболяемостта от остър вирусен хепатит В при децата в България като резултат от прилаганата имунизационна програма. – Педиатрия, **38**, 1998, № 3, 14- 20.

8. Стоилова, Й. Проучване върху динамиката на епидемичните процеси, резултат от профилактиката на инфекциозните заболявания в България за периода (1977-2007 г.). Хабилитационен труд. Пловдив, 2009, 132-139.

9. Теохаров, П. и Н. Гачева. Препоръки за проследяване на ваксиналната защита срещу вирусен хепатит В при медицински персонал. – Нозокомиални инфекции, **6**, 2009, № 1-2, 106-107.

10. Теохарова, М., П. Драганов, П. Теохаров, А. Андонов и Р. Иванова. Резултат от едногодишни наблюдения върху имунологичния ефект на рекомбинантна хепатит Б ваксина при новородени деца от майки, положителни за HBsAg. – Епидемиология, микробиология и инфекциозни болести, **37**, 1991, № 4, 15-17.

11. Aguilar, P. et al. Anti-HBs cellular immune response in kidney recipients before and 4 months after transplantation. – Clin. Diagn. Lab. Immunol., **10**, 2003, № 6, 1117-1122.

12. Alfaleh, F. et al. Long-term protection of hepatitis B vaccine 18 years after vaccination. – J. Infect., **57**, 2008, № 5, 404-409.

13. Are booster immunizations needed for lifelong hepatitis B immunity? European Consensus group on hepatitis B immunity. – Lancet, **355**, 2000, № 9203, 561-565.

14. Baltadzhiev, I. et al. Changes in the viral hepatitis B (VHB) morbidity 1987- 2006. – Probl. Inf. Parasit. Dis., **37**, 2009, № 1, 39-40.

15. Baruch Blumberg. – http://www.stanford.edu/group/virus/hepadna/Blumberg.html

16. Beasley, R. P. Hepatitis B virus: the major etiology of hepatocellular carcinoma. – Cancer, B, 1988, 1942-1956.

17. Blumberg, B. S. Autobiography. http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1976/blumberg-autobio.html

18. Bonanni, P. et al. Impact of universal vaccination programmes on the epidemiology of hepatitis B: 10 years of experience in Italy. – Vaccine, **30**, 2003, 21, (7-8), 685-691.

19. Boot, H. J. et al. Persistent and transient hepatitis B virus (HBV) infections in children born to HBV - infected mothers despite active and passive vaccination. – J. Viral. Hepat., **17**, 2010, № 12, 872-878.

20. Boxall, E. H. et al. Long-term persistence of immunity to hepatitis b after vaccination during infancy in a country where endemicity is low. – J. Infect. Dis., **190**, 2004, № 7, 1264-1269.

21. Brook, M. G., V. Soriano et C. Bergin. European Guideline for the management of hepatitis B and C virus infections. 2010.

22. CDC. A comprehensive immunization strategy eliminate transmission of Hepatitis B virus infection in the United States. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Part 1: Immunization of Infants, Children, and Adolescents. – MMWR, **54**, 2005, (RR 16), 1-23.

23. CDC: Guidelines for vaccinating kidney dialysis patients and patient with chronic kidney disease, 2006 http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/downloads/b_dialysis_guide-508.pdf

24. CDC: Recommendations for preventing transmission of infections among chronic hemodialysis patients. – MMWR, **50**, 2001, № RR-5.

25. Chan, C. Y., S. D. Lee et K. J. Lo. Legend of hepatitis B vaccination: The Taiwan experience. – J. Gastroenter. and Hepatol., **19**, 2004, 121-126.

26. Chang, M. H. et D. S. Chen. Prospects for hepatitis B virus eradication and control of hepatocellular carcinoma. – Clin. Gastroenter., **13**. 1999, № 4 , 511-517.

27. Chow, K. M. et al. Antibody response to hepatitis B vaccine in end - stage renal disease patients. – Nephron. Clin. Pract., **103**, 2006, 89-93.

28. Elgouhari, H., T. Tamimi et W. Carey. Hepatitis B virus infection:Understanding its epidemiology,course, and diagnosis. – Cleveland Clinic J. Med., **75**, 2008, № 12, 881-889.

29. FitzSimons, D. et al. Long- term efficasy of hepatitis B vaccine booster policy, and impact of hepatitis B virus mutants. – Vaccine, **23**, 2005, 4158-4166.

30. Iliev, B. et al. The prevalence of the HBsAg carrier state among pregnant women and its effect on newborn infants. Our experience in using hepatitis B vaccine and hepatitis B immunoglobulin to immunize infants born to mothers who carry HBsAg. – Akush. Ginekol., **28**, 1989, № 6, 37-42.

31. Kevorkyan, A. et al. Immune response and immunologic memory in medical personnel vaccinated with hepatitis B vaccine. – Folia Med., **53**, 2011, № 3, 32-38.

32. Kojouharova, M. et A. Kurchatova. The effectiveness of the Universal Infant Immunization against hepatitis B in Bulgaria. – Int. J. Infect. Dis., **12**, 2008, Suppl. 1, e152.

33. Lee, C. L., K. S. Hsieh et Y. C. Ko. Trends in the Incidence of Hepatocellular Carcinoma in Boys and Girls in Taiwan after Large-Scale Hepatitis B Vaccination. – Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev., **12**, 2003, 57.

34. Levitt, A. et al. Strengthening Immunisation Systems and Introduction of Hepatitis B Vaccine in Central and Eastern Europe and the Newly Independent States. Ukraine, 2004, May 25-28.

35. Lok, A. S. Chronic hepatitis B. – N. Engl. J. Med., **346**, 2002, № 22, 1682-1683.

36. Lu, C. Y. et al. Humoral and cellular immune responses to a hepatitis B vaccine booster 15-18 years after neonatal immunization. – J. Infect. Dis., **197**, 2008, № 10, 1419-1426.

37. Mele, A. et al. Effectiveness of hepatitis B vaccination in babies born to hepatitis B surface antigen – positive mothers in Italy. – J. Infect. Dis., **184**, 2001, 905-908.

38. Mereckiene, J. et al. Hepatitis B immunization programmes in European Union, Norway and Ireland: Where we were in 2009? – Vaccine, **28**, 2010, № 28, 4470-4477.

39. Min, A. D., A. Walfish et H. Bodenheimer. Hepatitis B vaccination. – Current Hepatitis Reports, **5**, 2006, 54 -57.

40. Ng, K. P. et al. Impact of the Expanded Program of Immunization against hepatitis B infection in school children in Malaysia. – Med. Microbiol. Immunol., **194**, 2005, № 3, 163-168.

41. Popivanova, N. I. et al. Viral hepatitis B(VHB) in Bulgaria. – J. Hepatol., **34**, 2001, (S1), 164-165.

42. Pumpens, P., E. Grens et M. Nassal. Molecular Epidemiology and Immunology of Hepatitis B Virus Infection – An Update. – Intervirology, **45**, 2002, 218-232.

43. Quiroga, J. A. et al. Recombinant gamma - interferon as adjuvant to hepatitis B vaccine in hemodialysis patients. – Hepatology, **12**, 1990, (4Pt 1), 661-663.

44. Ramezani, A. et al. Is any factor influence on hepatitis B vaccination response in hemodialysis patients? – Int. J. Nephrol., **3**, 2006, № 2.

45. Rantala, M. et M. J. W. Van de Laar. Surveillance and epidemiology of hepatitis B and C in Europe – a review. – Eurosurveillance, **13**, 2008, № 21.

46. Salwa Ibrahim, Sharat El Din et I. Bazzal. Antibody level after hepatitis-B vaccination in hemodialysis patients: Impact of dialysis adequacy, chronic inflammation, local endemicity and nutritional status. – J. Nat. Med. Ass., **98**, 2006, № 12, 1953-1957.

47. Singhal, V., D. Bora et S. Singh. Hepatitis B in health care workers: Indian scenario. – J. Lab. Physicians, 2009, № 1, 41-48.

48. Taheri, Sh. et al. Response rate to hepatitis B vaccination in patients with chronic renal failure and end- stage-renal-disease: influence of diabetes mellitus. – J. Research in Medical Sciences, **10**, 2005, № 6, 384-390.

49. Teoharov, P. Et al. Immune memory and immune response in children from bulgaria 5-15 years after primary hepatitis B vaccination. – Pediatr. Infect. Dis. J., **32**, 2013, № 1, 51-53.

50. WHO Information Office: Fact Sheet WHO/204; 2000.

51. WHO Information Office: Fact Sheet WHO/204; 2012.

52. WHO. Core information for the development of immunization policy. Document WHO/V&B/02.28, 2002. Geneva, WHO, 2002.

53. WHO. Imunization, Vaccines and Biologicals. Hepatitis B vaccine.

54. WHO: Epidemic and Pandemic Alert and Response(EDR). WHO/CDS/CSR/LYO/2002,2: Hepatitis B

55. WHO: WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system 2010 global summary. WHO /IVB/2010.

56. WHO: Immunization service delivery and accelerated disease control: Hepatitis B. Global situation.

57. Wong, W. C. et K. K. Tsang. A mass hepatitis B vaccination program in Taiwan: its preparation, results and reasons for uncompleted vaccinations. – Vaccine, 1994, 12, 229-234.

58. Yuen, M. Fung et al. Twelve-year follow-up of a prospective randomized trial of hepatitis B recombinant DNA yast vaccine versus plasmo-derived vaccine without booster doses in children. – Hepatology, **29**, 1999, № 3, 924-927.

59. Zanetti, R. A. et al. Long-term immunogenicity of hepatitis B vaccination and policy for booster: an Italian multicentre study. – Lancet, **366**, 2005, 1379-1384.

✉ *Адрес за кореспонденция:*
Д-р Ани Кеворкян
Медицински университет
Катедра по епидемиология и медицина
на бедствените ситуации
бул. „Васил Априлов" № 15А
4002 Пловдив