

УДК 616.98.578.825:351.774.7+616-051[049]

В.Ф. Мариевский¹, В.Р. Шагинян¹, А.Л. Гураль¹, Т.А. Сергеева¹, А.Б. Садкова², В.И. Лисецкая²

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ВАКЦИНАЦИИ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ ПРОТИВ ГЕПАТИТА В

¹ГУ “Институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л.В. Громашевского НАМН Украины”, Киев²Областная санитарно-эпидемиологическая станция, г. Одесса

В работе представлены результаты изучения напряженности иммунитета у медицинских работников (МР), вакцинированных против гепатита В (ГВ). Антитела в защитных титрах выявлены у 77,27% обследованных. Отсутствие антител в протективном титре у привитых МР не было связано со сроками, прошедшими после вакцинации. Среди МР, не имеющих защитного уровня антител, с наибольшей частотой встречались лица старше 50 лет. Не установлено зависимости между наличием маркера инфицированности вирусом ГВ (анти-НВс) и отсутствием иммунного ответа на вакцину у привитых.

Ключевые слова: гепатит В, вакцинация, медицинские работники, иммунный ответ.

Медицинский персонал лечебно-профилактических учреждений является группой повышенного риска заражения вирусами, передающимися с кровью [1, 3]. По расчетным данным ВОЗ, ежегодно в среднем 5,9% медицинских работников (МР) могут инфицироваться вирусом гепатита В (HBV) в результате профессиональных контактов. Для вируса гепатита С (HCV) этот показатель ниже и составляет 2,6%, для ВИЧ — 0,9%. Более 3 млн. МР (1 из 10) в мире ежегодно травмируются инструментами, контаминированными HBV, HCV или ВИЧ. При этом именно с HBV связана наибольшая угроза заражения — 18–30%, в то время как для HCV она составляет 0,5%, для ВИЧ — менее 0,3% [8]. Стратегия профилактики профессиональных заражений МР предусматривает: предупреждение уколов и повреждений, вакцинацию против ГВ, проведение постконтактной профилактики [3]. Проведение вакцинации против ГВ всем МР было рекомендовано CDC в 1997 г. [7].

Наличие поствакцинального иммунитета у привитых против ГВ оценивают по уровню антител к HBsAg (анти-НВс). Защитным считается титр анти-НВс, превышающий 10 мМЕ/мл [13]. Сниженный иммунный ответ на вакцину у взрослых может быть связан с возрастом, курением, полом и некоторыми

генетическими факторами [5, 9]. По обобщенным данным, удельный вес рефрактерных лиц в мире оценивается в 12–21% [4]. В собственном исследовании, проведенном авторами указанной работы, показано, что отсутствие иммунного ответа среди вакцинированных МР достоверно чаще отмечалось у мужчин по сравнению с женщинами и у лиц, в возрасте 39–45 и старше 50 лет (у 26 и 63% соответственно). Сходные данные были получены Yen Y.H. и соавт. [11], которые показали отсутствие иммунного ответа на вакцину у лиц, позитивных в отношении анти-НВс, что авторы объясняют наличием у большинства из них оккультного ГВ.

Цель работы: изучить факторы, влияющие на формирование иммунного ответа у МР, привитых против ГВ.

Материалы и методы

Обследовано 176 МР, прошедших полный курс вакцинации против ГВ по стандартной схеме (0–1–6 мес.) в двух многопрофильных стационарах г. Одессы (ОКБ и ОДКБ) на наличие анти-НВс методом ИФА с количественным определением уровня антител. Исследования проведены на сертифицированном оборудовании с использованием коммерческих тест-систем “ДС-ИФА-АНТИ-НВс”, производства НПО “Диагностические системы”, Россия. Концентрация (титры, уровень) анти-НВс определялась в мМЕ/мл с помощью построения калибровочной кривой в соответствии с рекомендациями производителя тест-систем. В зависимости от концентрации анти-НВс в сыворотке крови, обследованные МР были разделены на группы: 1) не имеющие защитного титра антител (анти-НВс < 10 мМЕ/мл); 2) с титрами анти-НВс от 10 до 100 мМЕ/мл; 3) с титрами анти-НВс от 100 до 150 мМЕ/мл; 4) с титрами анти-НВс > 150 мМЕ/мл. Вакцинация МР была проведена рекомбинантными вакцинами, зарегистрированными в Украине. Обследование МР в больницах было проведено в различные сроки после законченной вакцинации. Распределение обследованных МР по возрастным

© В.Ф. Мариевский, В.Р. Шагинян, А.Л. Гураль, Т.А. Сергеева, А.Б. Садкова, В.И. Лисецкая

групам и полу представлено в табл. 1, от сроков между вакцинацией и обследованием — в табл. 2.

Результаты и их обсуждение

Антитела в протективном титре (≥ 10 мМЕ/мл) были обнаружены у 136 (77,27%) обследованных МР. Не имели защитного уровня анти-НВс 40 (22,73%) привитых МР. Удельный вес МР, не имеющих протективного уровня антител, среди персонала изучаемых стационаров статистически не различался; в ОКБ он составил — $(24,14 \pm 4,59)\%$, в ОДКБ — $(21,35 \pm 4,34)\%$. В то же время, среди привитых МР ОДКБ достоверно чаще ($t > 3$) встречались лица с высокими (более 150 мМЕ/мл) титрами анти-НВс (рис. 1). Указанный факт можно объяснить тем, что среди персонала ОДКБ 51,68% МР были привиты за 1–2 года до обследования, а в ОКБ — 57,47% МР вакцинированы 5–10 лет назад. Среди МР с титром анти-НВс меньше 10 мМЕ/мл, как и в целом среди обследованных, большую часть составили лица, привитые менее чем 5 лет назад (60,0 и 65,9% соответственно). При этом среди МР с отсутствием антител в защитном титре в равных долях (по 30%) были представлены лица, привитые за 1–2 и 3–5 лет до обследования. Можно предположить, что отсутствие антител в протективном титре у МР, скорее всего, было связано не с давностью проведенной вакцинации, а обусловлено другими причинами, например рефрактерностью к вакцине.

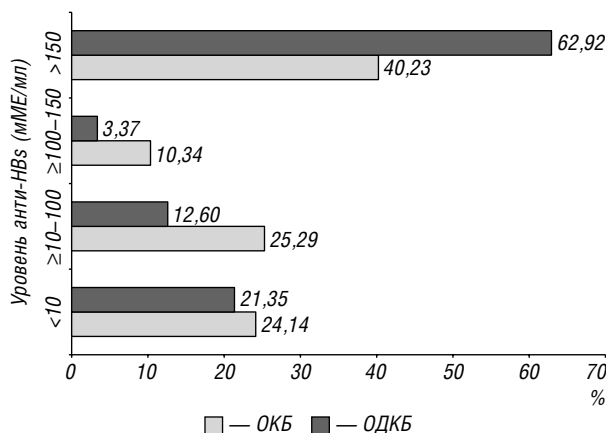


Рисунок 1. Удельный вес лиц с различными титрами антител среди персонала изучаемых стационаров

Распределение МР с различным уровнем иммунного ответа на вакцинацию по возрастным группам представлено на рис. 2. В целом среди обследованных МР лица младше 25 лет составляли 10,8%, среди лиц с протективным уровнем антител их удельный вес был 12,5%, а среди незащищенных — всего 5,0%. В то же время, среди МР не имеющих защитного уровня анти-НВс, доля лиц старше 50 лет была наибольшей — 37,5%, среди МР с титрами антител больше 10 мМЕ/мл — лишь 19,1% ($t > 2$). В целом среди обследованных МР лица старше 50 лет составляли 23,3%. Таким образом, среди МР не ответивших на вакцинацию выработкой защитного уровня антител преобладали лица старше 50 лет.

Таблица 1. Возрастная и половая структура обследованных МР

Группа	ОКБ (%)	ОДКБ (%)	Всего (%)
До 25 лет	3 (3,45)	16 (18,0)	19 (10,80)
25–34 года	17 (19,45)	35 (39,33)	52 (29,55)
35–39 лет	10 (11,49)	12 (13,48)	22 (12,50)
40–49 лет	28 (32,18)	14 (15,73)	42 (23,85)
Старше 50 лет	29 (33,33)	12 (13,48)	41 (23,30)
Мужчины	4 (4,60)	12 (13,48)	16 (9,09)
Женщины	83 (95,40)	77 (86,52)	160 (90,91)

Таблица 2. Распределение обследованных МР в зависимости от времени, прошедшего после вакцинации

Период вакцинация — обследование	ОКБ (%)	ОДКБ (%)	Всего (%)
1–2 года	5 (5,75)	46 (51,68)	51 (28,98)
3–5 лет	32 (36,78)	33 (37,08)	65 (36,93)
5–10 лет	50 (57,47)	10 (11,24)	60 (34,09)

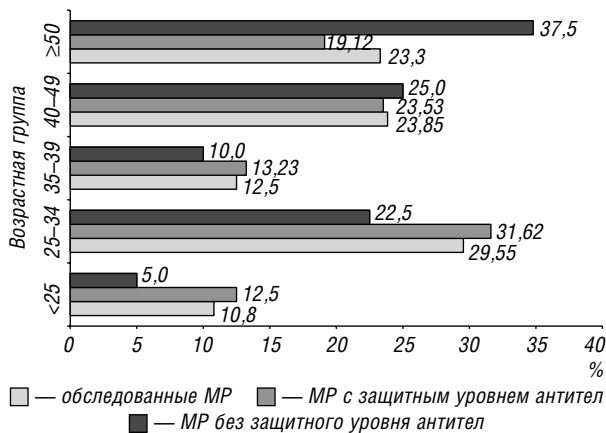


Рисунок 2. Розподілення осіб з різним імунним відкликом по віковим групам

Зависимость формирования протективного иммунитета от возраста вакцинированных подтверждает и средний возраст МР с титром анти-НВс ниже 10 мМЕ/мл. Средний возраст МР, не имеющих защитного уровня антител был выше, чем этот показатель среди лиц с защитным уровнем антител и составил в ОКБ 41,95 и 34,93 года, в ОДКБ — 48,14 и 42,74 соответственно.

В исследованиях, посвященных изучению напряженности поствакцинального иммунитета против ГВ, было показано, что одним из факторов риска для формирования полноценного иммунного ответа на вакцинацию является мужской пол [14]. По нашим данным, среди МР с уровнем анти-НВс менее 10 мМЕ/мл доля мужчин составила 12,5%, а среди лиц с защитным уровнем антител — 8,1%. Однако статистически достоверных различий между показателями не установлено, что может быть связано с небольшим представительством мужчин в обследованной группе (9,1%).

Наибольший удельный вес лиц с титром анти-НВс менее 10 мМЕ/мл был среди вакцинированных врачей — (41,2±8,4)%, среди младшего медицинского персонала он составил (31,8±7,0)%, среди медицинских сестер — (11,6±3,3)%. Однако и в данном случае нельзя исключить влияния на формирование полноценного иммунного ответа не только профессиональной принадлежности, но и возраста.

Представляют интерес данные о распределении лиц с недостаточной напряженностью иммунитета против ГВ в зависимости от профиля отделения. Наибольшее число лиц, не имевших защитного титра анти-НВс зарегистрировано в лабораторных отделениях, наименьшее — в отделениях хирургического профиля (рис. 3). Статистически достоверные различия получены между

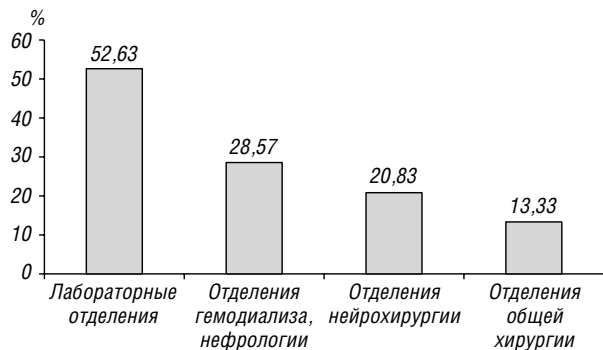


Рисунок 3. Удельный вес МР с титрами анти-НВс менее 10 мМЕ/мл в отделениях различного профиля

удельным весом лиц с недостаточным иммунным ответом на вакцину среди работников лаборатории и персоналом отделения нейрохирургии ($t > 2$), лаборатории и отделениями хирургии общего профиля ($t > 3$). Средний возраст персонала лабораторий на момент вакцинации составлял 44,1 года, хирургических отделений — 38,5 лет. Можно предположить, что на уровень иммунного ответа рассматриваемых групп МР оказала влияние разница в возрасте. Вместе с тем нельзя исключить того, что фактором, обусловившим отсутствие протективного иммунитета у вакцинированных МР, явилась текущая НВV-инфекция.

В связи с изложенным выше, были проанализированы результаты обследования вакцинированных МР на маркеры ГВ (НВsAg и анти-НВс). Ни у одного из привитых МР на протяжении 2008–2010 гг. НВsAg выявлен не был. Наличие анти-НВс при обследовании в 2010 г. было установлено у 25 МР. Удельный вес лиц с отсутствием протективного уровня антител среди анти-НВс позитивных и анти-НВс негативных МР статистически не различался (табл. 3). Таким образом, в данном исследовании не было подтверждено влияние скрытой НВV-инфекции на напряженность иммунного ответа у МР, вакцинированных против ГВ. Не были также установлены достоверные различия между частотой выявления анти-НВс у МР с защитными титрами антител (22,72%) и лиц с титрами анти-НВс меньше 10 мМЕ/мл (18,50%).

Среди МР, позитивных в отношении анти-НВс, преобладали лица старше 50 лет — 36,0%. Возрастная группа 40–49 лет составила 28,0%, 30–39 лет — 24,0%, до 30 лет — 12,0%. Распределение по профессиональной принадлежности показало преобладание среди МР, у которых были выявлены анти-НВс, среднего персонала — 64,0%, младший персонал составил 24,0%, врачи — 12,0%. Подавляющее большинство позитивных в отношении

Таблиця 3. Титри анти-НВс у МР с наличием и отсутствием анти-НВс

Группы МР (n)	МР с различными титрами анти-НВс	
	> 10 мМЕ/мл n (%±m _p)	< 10 мМЕ/мл n (%±m _p)
Анти-НВс “+” (26)	20 (76,92±7,73)	5 (19,23±7,73)
Анти-НВс “-” (91)	69 (75,82±4,49)	22 (24,18±4,49)

анти-НВс МР работали в хирургических отделениях или отделении гемодиализа (60,0 и 28,0%). В целом среди обследованных МР частота выявления анти-НВс составила 20,8%; в том числе у сотрудников лабораторий — 14,3%, персонала хирургических отделений — 21,2%, отделения нейрохирургии — 25,0%, отделения гемодиализа и нефрологии — 26,67%. По данным исследования, проведенного В.Ф. Мариевским [2] до начала массовой вакцинации МР, частота выявления анти-НВс в этой профессиональной группе в целом составляла 26,8%, в том числе у персонала отделений гемодиализа — 68,2%, хирургического профиля — 41,7%, сотрудников клинично-диагностических лабораторий — 39,1%. НВсAg был выявлен у 5,4% МР. Сравнение результатов обследования МР в “довакцинальный” период с полученными нами данными дает основание говорить о позитивном влиянии вакцинации на распространенность HBV-инфекции у медицинских работников, которое проявляется в отсутствии случаев носительства НВсAg и уменьшении частоты выявления уни-

версального маркера инфицирования — анти-НВс. В то же время следует отметить, что как и в “довакцинальный” период лидирующее место по частоте выявления анти-НВс занимает персонал хирургических отделений.

Выводы

Результаты проведенного исследования и их анализ позволяют говорить о позитивном влиянии вакцинации МР на распространенность HBV-инфекции среди данной категории населения. Защитный титр антител после вакцинации был отмечен у 77,27% привитых МР, что в целом совпадает с результатами, полученными в аналогичных исследованиях [6, 10, 12]. Удельный вес лиц с отсутствием иммунного ответа на вакцину не зависел от сроков, прошедших после вакцинации. Среди МР, не имеющих защитного уровня анти-НВс, с наибольшей частотой встречались лица старше 50 лет. Отсутствие протективного титра антител чаще отмечалось у сотрудников лабораторий, в то же время в этой группе МР показатель распространенности HBV-инфекции (наличие анти-НВс) был невысоким. Не была установлена зависимость между наличием маркера инфицированности HBV (анти-НВс) и уровнем иммунного ответа на вакцину против ГВ.

Перспективы дальнейших исследований связаны с изучением вопросов формирования иммунного ответа на вакцины против ГВ и распространенностью HBV-инфекции у привитых с использованием серологических и молекулярно-биологических методов исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акимкин В.Г. Вирусный гепатит В как профессиональное заболевание медицинского персонала [Электронный ресурс] / В.Г. Акимкин // Терра Медика Нова. — 1997. — № 3 Режим доступа: <http://medi.ru/doc/8770302.htm>.
2. Марієвський В.Ф. Епідеміологічна характеристика внутрішньолікарняних гепатитів В і С та стратегія їх профілактики в сучасних умовах: автореф. дис. на здобуття ступеня докт. мед. наук: спец. 14.02.02. “Епідеміологія” / В.Ф. Марієвський. — К., 2006. — 35 с.
3. European recommendations for the management of healthcare workers occupationally exposed to hepatitis b virus and hepatitis c virus / V. Puro, G. De Carli, S. Cicalini [et al.] // Euro Surveill. — 2005. — Vol. 10, issue 10. — P. 260–263.
4. Evaluation of immune response to Hepatitis B vaccine in health care workers at a tertiary care hospital in Pakistan: an observational prospective study / M. Zeeshan, K. Jabeen, A. Nausheen [et al.] // BMC Infectious Diseases — 2007. — 7(120) Режим доступа: <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/7/120>.
5. Hepatitis B vaccine responsiveness in Connecticut public safety personnel / A.J. Roome, S.J. Walsh, M.L. Catter [et al.] // JAMA — 1993. — Vol. 270. — P. 2931–2934.
6. Hepatitis B virus infection in hospital staff: epidemiology and persistence of vaccine-induced antibodies / P. Dentico, A. Zavoiani, A. Volpe [et al.] // Vaccine. — 1991, Jun. — № 9(6). — P. 438–442.
7. Immunization of Health care workers. Recommendation of advisory committee on immunization practice (ACIP) and the Hospital Infection Control Practice Advisory committee (HICPAC) / MMWR, Recommendation and report. — 1997. — Vol. 46. — № RR 18.
8. Prüss-Üstün A. Sharps injuries: global burden of disease from sharps injuries to health-care workers [Электронный ресурс] / A. Prüss-Üstün, E. Rapiti, Y. Hutin // World Health Organization, Geneva. — 2003. — № 3. Режим доступа: http://www.who.int/quantifying_ehimpacts/publications/en/sharps.pdf.
9. Risk factor for lack of detectable antibody following hepatitis B vaccination of Minnesota Health care workers [Электронный ресурс] / R.C. Wood, K.L. MacDonald, K.E. White [et al.] // JAMA — 1993. — Vol. 270. — P. 2935–2939.
10. Serologic hepatitis B immunity in vaccinated health care workers / C Barash, MI Conn, D AJ Jr iMarino [et al.] // Arch. Intern. Med. — 1999. — Vol. 159(13). — P. 1481–1483.

11. Study of hepatitis B (HB) vaccine non-responsiveness among health care workers from an endemic area (Taiwan) / Y.H. Yen, C.H. Chen, J.H. Wang [et al.] // *Liver Int.* — 2005, Dec. — Vol. 25(6). — P. 1162–1168.
12. Survey of the level of anti-HBs antibody titer in vaccinated Iranian general dentists / S.M. Alavian, M Izadi, A.A. Zare [et al.] // *Spec. Care Dentist.* — 2008, Nov-Dec. — Vol. 28(6). — P. 265–270.
13. What level of hepatitis B antibody is protective? / A.D. Jack, A.J. Hall, N. Maine, [et.al.] // *J. Infect. Dis.* — 1999. — Vol. 179. — P. 489–492.
14. Yu A.S. Hepatitis B vaccines / A.S. Yu, R.C. Cheung, E.B. Keeffe // *Clin Liver Dis.* — 2004, May. — Vol. 8(2). — P. 283–300.

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ВАКЦИНАЦІЇ МЕДИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ ПРОТИ ГЕПАТИТУ В

В.Ф. Марієвський¹, В.Р. Шагінян¹, А.Л. Гураль¹, Т.А. Сергеева¹, А.Б. Садкова², В.І. Лисецька²

¹ДУ “Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського АМН України”, Київ

²Обласна санітарно-епідеміологічна станція, Одеса

У роботі представлені результати вивчення напруженості імунітету у медичних працівників (МП), вакцинованих проти гепатиту В (ГВ). Антитіла в захисних титрах виявлені у 77,27% обстежених. Відсутність антитіл у протективному титрі у щеплених МП не було пов'язане з термінами після вакцинації. Серед МП, які не мали захисного рівня антитіл, з найбільшою частотою зустрічались особи старші 50 лет. Не встановлено залежності між наявністю маркера інфікування вірусом ГВ (анти-НВс) та відсутністю імунної відповіді на вакцину у щеплених.

Ключові слова: гепатит В, вакцинація, медичні працівники, імунна відповідь.

EVALUATION OF HEPATITIS B VACCINATION IN HEALTH CARE WORKERS

V.F. Marievsky¹, V.R. Shaginian¹, A.L. Gural¹, T.A. Sergeyeva¹, A.B. Sadkova², V.I. Lisetskaya²

¹SI “The L.V. Gromashevsky Institute of epidemiology and infectious diseases of NAMS Ukraine”, Kyiv

²Regional sanitary epidemiology station, Odesa

The results of the study of the immunity in health care workers (HCW) who were vaccinated against hepatitis B (HB) are presents. Antibodies in protective titers were detected in 77.27% of the HCW. The absence of antibodies in protective titers in vaccinated HCW was not associated with time since vaccination. Among HCW do not have protective antibody levels, with the greatest frequency met a person over 50 years. Not established the relationship between the presence of the marker of HB-infection (anti-HBc) and absence of immune response to the vaccine in the vaccinated HCW.

Key words: hepatitis B, vaccination, health care workers, the immune response.

Рецензент: к. мед. н. І.Л. Маричев

УДК 616.931:575.2–576.16

С.И. Доан¹, А.И. Савчук², Е.А. Гладкая³, Е.И. Мотыка⁴, Ж.Н. Манина⁴, В.Р. Гайдей⁴

RAPD-АНАЛИЗ В ИЗУЧЕНИИ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ГЕТЕРОГЕННОСТИ CORYNEBACTERIUM DIPHTHERIAE

¹ГУ “Институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л.В. Громашевского НАМН Украины”

²Одесский государственный медицинский университет

³Львовский научно-исследовательский институт эпидемиологии и гигиены МЗ Украины

⁴Харьковская медицинская академия последипломного образования

Методом полимеразной цепной реакции с универсальным праймером № 45 (RAPD-ПЦР) изучен генетический полиморфизм 76 культур *Corynebacterium diphtheriae*, выделенных в разных регионах Украины в период 1998–2009 гг. Установлено, что исследуемые культуры

принадлежали к 5 генетически обособленным типам, частота встречаемости которых составила 68,4%, 6,6%, 11,8%, 5,3%, 2,6% соответственно. Ещё 5,3% культур биоваров *mitis* и *belfanti* принадлежали к генетически обособленным атипичным амплификатам.

Ключевые слова: *Corynebacterium diphtheriae*, RAPD-ПЦР, генетический полиморфизм.

© С.И. Доан, А.И. Савчук, Е.А. Гладкая, Е.И. Мотыка, Ж.Н. Манина, В.Р. Гайдей