

Еженедельный эпидемиологический бюллетень

7 июля 2017 года, 92-й год

№ 27, 2017, 92, 369-392

<http://www.who.int/wer>

Вакцины против гепатита В: документ по позиции ВОЗ - июль 2017

Введение

В соответствии с возложенными на организацию обязанностями предоставлять государствам-членам информацию по политике в области здравоохранения ВОЗ публикует серию регулярно обновляемых документов с изложением своей позиции по вакцинам и их комбинациям, которые используются против болезней, представляющих международное значение для общественного здравоохранения. Эти документы, в первую очередь, касаются использования вакцин в рамках широкомасштабных программ иммунизации. Они обобщают основную информацию о болезнях и вакцинах и излагают текущую позицию ВОЗ относительно использования вакцин в глобальном контексте. Документы рассматриваются международными экспертами и сотрудниками ВОЗ, а затем анализируются и утверждаются Стратегической консультативной группой экспертов ВОЗ (СКГЭ) по иммунизации (<http://www.who.int/immunization/sage/en/>).

Методология GRADE была использована для систематической оценки качества имеющихся данных. Процесс принятия решений СКГЭ отражен в таблице «рекомендованных данных»¹. Описание процесса разработки документов по позиции относительно вакцин можно найти на сайте: http://www.who.int/immunization/position_papers/position_paper_process.pdf

Эти документы предназначены для использования, в основном, сотрудниками национальных служб здравоохранения и руководителями программ иммунизации. Они также могут представлять интерес для международных финансирующих агентств, консультативных групп, производителей вакцин, медицинской общественности, научных изданий и населения.

Этот документ заменяет аналогичный документ по позиции ВОЗ 2009 года². В нем представлены наиболее современные данные о вакцинах против гепатита В, их хранении, транспортировке и применении, а также рекомендации относительно целевых групп населения для вакцинации и соответствующих календарей прививок. В частности, была подчеркнута важность вакцинации всех младенцев при рождении как наиболее эффективного метода в мире профилактики заболеваний, ассоциируемых с вирусом гепатита В. Рекомендации по использованию вакцины против гепатита В обсуждались СКГЭ в октябре 2016 года; данные, представленные на этом совещании, могут быть получены на <http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/october/en>

Общие данные

Хотя гепатит может быть вызван разными вирусами, причиной гепатита, проявлением которого служит вирусная инфекция у людей, являются 5 типов вируса: вирус гепатита А (ВГА), вирус гепатита В (ВГВ), вирус гепатита С (ВГС), вирус гепатита D (ВГД) и вирус гепатита Е (ВГЕ). Все вместе эти вирусы вызвали 1.34 миллиона смертельных исходов в

¹SAGE guidance for the development of evidence-based vaccine-related recommendations. Доступно на сайте http://www.who.int/immunization/sage/Guidelines_development_recommendations.pdf, доступно с июля 2017.

² См. №. 40, 2009, стр. 405–420.

2015 году³. Все эти типы вирусов вызывают острый гепатит; ВГВ, ВГС и ВГД также часто вызывают хронический гепатит. Хронический гепатит может привести к циррозу печени, который может развиться в гепатоцеллюлярный рак (ГЦР), наиболее распространенный вид первичного рака печени. Кроме того, ВГЕ иногда может вызывать хроническую инфекцию, особенно среди лиц с ослабленным иммунитетом⁴.

Эпидемиология

Заболевание, вызываемое вирусом гепатита В (ВГВ), широко распространено в мире. Эндемичность гепатита В выражается в серопораженности поверхностным антигеном гепатита В (HBsAg) среди населения в определенной географической зоне. Пораженность HBsAg $\geq 8\%$ типична для высоко эндемичных зон, пораженность в 5-7% считается характерной для территорий с показателем эндемичности выше средней, пораженность в 2-4% присуща территориям с эндемичностью ниже средней, тогда как в территориях с низкой эндемичностью она менее 2%⁵. Основываясь на серологических данных, было рассчитано, что в 1995 году у более чем 2-х миллиардов лиц в мире была в прошлом или в текущий момент инфекция, вызванная ВГВ⁶. В 2015 году пораженность ВГВ в мире в общей популяции по оценкам составила 3,5%, при этом 257 миллионов человек живут с хронической инфекцией, вызванной ВГВ³. Пораженность значительно варьирует в разных регионах ВОЗ, наиболее высокие показатели отмечаются в Африканском (6.1%) и Западно-Тихоокеанском регионах (6.2%).

Лица с хроническим гепатитом В подвержены риску тяжелого заболевания и смерти и могут передавать инфекцию другим людям^{3,7,8,9}. В 2015 году, по расчетам, 887 220 человек умерло в мире в результате инфекции, вызванной ВГВ (337 454 от ГЦР, 462 690 от цирроза печени и 87 076 от острого гепатита)¹⁰. В странах с высокой пораженностью хроническим гепатитом В ВГВ является ведущей причиной ГЦР, по сравнению с другими факторами (например, ВГС).

Большая часть бремени заболевания, вызванного ВГВ, обусловлена приобретенной в младенчестве инфекцией в результате воздействия ВГВ в перинатальный период или в раннем детстве; поскольку инфекция, приобретенная в раннем возрасте, наиболее вероятно, станет хронической, чем инфекция, приобретенная в более старшем возрасте. Риск возникновения хронической инфекции остается высоким до пятилетнего возраста, когда показатель стабилизируется на уровне около 5%¹¹.

Сочетание с другими вирусными инфекциями наиболее часто встречается в высоко эндемичных территориях в отношении ВГВ. Около 2.7 миллионов (интерквартильный диапазон: 1.8-3.9) из 36.7 миллионов ВИЧ-инфицированных лиц в мире, также инфицированы ВГВ³. Приблизительно 10-15% пациентов с хроническим гепатитом В

³ Global Hepatitis Report, World Health Organization, Geneva, 2017. Доступно на <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255016/1/9789241565455-eng.pdf?ua=1>, доступно с мая 2017.

⁴ Kamar N et al. Chronic Hepatitis E Virus Infection and Treatment. J Clin Exp Hepatol. 2013;3(2):134-140.

⁵ Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection World Health Organization, Geneva, 2015. Доступно на http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/154590/1/9789241549059_eng.pdf, доступно с апреля 2017.

⁶ Kane M. Global programme for control of hepatitis B infection. Vaccine. 1995;13 Suppl 1:S47-9.

⁷ Schweitzer A et al. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013. Lancet. 2015;386:1546-1555.

⁸ Shimakawa Y et al. Natural history of chronic HBV infection in West Africa: a longitudinal population-based study from The Gambia. Gut. 2016;65:2007-2016.

⁹ Jones E and Edmunds J. Estimating the impact of HBV vaccination policies, SAGE meeting October 2016, vaccination policies. Доступно на <http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/october/Session9-Estimating-the-impact-of-HBV-vaccination-policies.pdf?ua=1>, доступно с апреля 2017.

¹⁰ WHO global health estimated for 2015 published in 2016 (Global Health Estimates 2015: deaths by cause, age, sex, by country and region, 2000-2015. Доступно на http://www.who.int/entity/healthinfo/global_burden_disease/GHE2015_Deaths_Global_2000_2015.xls?ua=1, доступно с мая 2017.

¹¹ Van Damme P et al. Hepatitis B Vaccines, In Vaccines 6th Edition. Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA editors, Elsevier Sanders, 2017.

инфицированы также ВГС¹². Заболевание ВГД наблюдается исключительно среди лиц, инфицированных ВГВ, поскольку вирусу гепатита D необходимы поверхностные белки ВГВ для формирования оболочки гепатоцитов при сочетанной инфекции ВГД/ВГВ. Приблизительно 5% лиц, инфицированных ВГВ, инфицированы и ВГД³.

Основной прогресс в глобальной борьбе с вирусным гепатитом был достигнут благодаря расширению плановой вакцинации против гепатита В, которой способствовало внедрение новых комбинированных вакцин. В 2015 году глобальный охват 3 дозами вакцины против гепатита В среди младенцев достиг 84%. С момента внедрения вакцины (в период времени с 1980 до начала 2000 гг. в разных странах) и до 2015 года доля детей в возрасте младше 5 лет, которые становились хронически инфицированными, снизилась с 4.7 до 1.3%³. Например, в Западно-Тихоокеанском регионе ВОЗ в 22 из 36 стран, включая Китай, пораженность HBsAg составляла $\geq 8\%$ до начала вакцинации против гепатита В; с повышением охвата вакцинацией против гепатита В, включая внедрение дозы, вводимой при рождении, пораженность HBsAg среди детей, рожденных в 2012 году, уменьшилась до $<1\%$ в 24 из 36 стран Региона¹³. Используя математическое моделирование, было рассчитано, что к 2013 году вакцинация против гепатита В предотвратила 14.2 миллиона случаев хронической ВГВ инфекции среди детей в возрасте от 0 до 5 лет по всему миру⁹.

По состоянию на 2015 год 185 (95%) стран включили вакцинацию против гепатита В в свои национальные календари иммунизации младенцев, и 97 (49%) стран внедрили рекомендованную дозу для введения при рождении. В 22 (11%) странах доза вакцины против гепатита В для введения ребенку при рождении была внедрена только для детей, матери которых были HBsAg-позитивны, и в 4 странах (2%) вакцина против гепатита В использовалась только в конкретных группах риска или среди подростков¹⁴.

В странах, где высокий охват вакцинацией против гепатита В не был достигнут, среди детей по-прежнему сохраняется средний или высокий уровень пораженности HBsAg. Также сохраняется существенное бремя хронического гепатита В, поскольку глобальный охват дозой для введения ребенку при рождении все еще низкий, по оценкам, он составлял в мире 39% в 2015 году. При отсутствии планового введения дозы вакцины при рождении или других эффективных мероприятий передача ВГВ от матери ребенку остается основным источником хронического заболевания печени, когда инфицированные дети вырастают³.

Программа Устойчивого развития ООН до 2030 года включает «борьбу с гепатитом» в качестве одной из целей. В мае 2016 года в рамках Глобальной стратегии здравоохранения в отношении вирусного гепатита были установлены цели на 2020 и 2030 гг.: снизить число новых случаев хронического гепатита В на 30% к 2020 году, которое соответствует пораженности HBsAg в 1% среди детей в возрасте 5 лет, и достигнуть пораженности в 0.1% среди детей в возрасте 5 лет к 2030 году^{15,16}.

Возбудитель

ВГВ (семейство *Hepadnaviridae*, род *Orthohepadnavirus*) имеет небольшую кольцевую, частично двухцепочную ДНК внутри икосаэдрической вирусной частицы. Гепатоциты являются основным местом репликации ВГВ^{11,17}. Человек является единственным

¹² Konstantinou D et al. The spectrum of HBV/HCV coinfection: epidemiology, clinical characteristics, viral interactions and management. *Ann Gastroenterol*. 2015;28(2):221–228.

¹³ Wiesen E et al. Progress towards hepatitis B prevention through vaccination in the Western Pacific, 1990–2014. *Vaccine*. 2016;34:2855–2862.

¹⁴ WHO immunization coverage. Доступно на http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/data/en, доступно с апреля 2017.

¹⁵ Monitoring and evaluation for viral hepatitis B and C: Recommended indicators and framework. World Health Organization, Geneva, 2016. Доступно на http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204790/1/9789241510288_eng.pdf?ua=1, доступно с мая 2017.

¹⁶ Global Health Sector Strategy on viral hepatitis 2016–2021, towards ending viral hepatitis. World Health Organization, Geneva, 2016. Доступно на <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/246177/1/WHO-HIV-2016.06-eng.pdf>, доступно с апреля 2016.

¹⁷ Gerlich WH. Medical Virology of Hepatitis B: how it began and where we are now, *Virol J.*, 2013;10:239. doi: 10.1186/1743-422X-10-239.

известным резервуаром человеческих генотипов ВГВ, но близкие генотипы ВГВ существуют и среди высших приматов^{11,17}. ВГВ относительно устойчив к теплу (остается контагиозным в течение по крайней мере одной недели в окружающей среде) и является высоко контагиозным^{18,19}. ВГВ чувствителен к детергентам и растворителям, которые извлекают липиды из вирусной оболочки²⁰.

ВГВ содержит 3 основных антигена: с, е и s. Основным антигеном гепатита В (HBsAg) присутствует на скоплении капсидов, которые включают вирусную ДНК. Антитела к HBsAg (анти-HBs) легко формируют высокие уровни титров на протяжении заболевания, но не являются защитными. Открытое окошко для кодирования основного белка имеет Pre-C последовательность, которая преобразует основной белок в секретируемый белок. Этот белок не формирует капсиды или HBsAg, но новая особенность антигена называется антигеном гепатита е (HBeAg)²¹. Наличие HBeAg в крови свидетельствует о том, что репликация ВГВ высоко активная, и что кровь и другие биологические жидкости организма (слюна, семенная жидкость и выделения из влагалища) чрезвычайно контагиозны. Вирусная оболочка содержит HBsAg, который включает 3 типа белков: малые (SHBs), средние (MHBs) и большие поверхностные белки (LHBs). SHBs являются основным компонентом вирусной оболочки; они формируют, кроме того, небольшие неконтагиозные субвирусные частицы (SVPs), которые выделяются в кровь (соотношение вирусных частиц: SVPs = 1:3000). ДНК ВГВ может интегрироваться в геном инфицированного гепатоцита, что приводит к пожизненной инфекции, и интегрированные фрагменты ДНК могут внести свой вклад в развитие ГЦР. Неструктурированный белок HBx поддерживает транскрипцию вирусной ДНК и может способствовать развитию ВГВ в онкогенную стадию^{11,17,22}.

Существует 10 разных генотипов ВГВ (от А до J) с вариацией ДНК более 8% между генотипами. Их распределение варьирует по географическим зонам. Существует много субгенотипов ВГВ, расхождение между которыми более 4%. Генотипы ВГВ ассоциируются с разными заболеваниями, тяжестью течения заболевания печени и результатами лечения^{11,17,23,24,25}.

Передача и заболевание

Передача

ВГВ передается в результате воздействия инфицированной крови и других биологических жидкостей организма (слюны, семенной жидкости и влагалищных выделений) на слизистые оболочки или поврежденные кожные покровы. Также может наблюдаться вертикальная передача от матери ребенку и от одного человека другому¹¹. У младенцев, чьи матери HBsAg- и HBeAg-позитивны, риск заражения высок (риск передачи 70-100% в Азии и 40% в Африке) по сравнению с теми детьми, чьи матери HBsAg-позитивны, но которые утратили HBeAg (5-30% в Азии и 5% в Африке)³. У младенцев, чьи матери больны гепатитом В с высоким показателем репликации вируса, наиболее высокий риск

¹⁸ Komiya Y et al. Minimum infectious dose of hepatitis B virus in chimpanzees and difference in the dynamics of viremia between genotype A and genotype C. *Transfusion*. 2008;48(2):286–294.

¹⁹ Bond WW et al. Survival of hepatitis B virus after drying and storage for one week. *Lancet*. 1981;1:550–551.

²⁰ Guidelines on viral inactivation and removal procedures intended to assure the viral safety of human blood plasma products. WHO Technical report series No. 924. World Health Organization, Geneva, 2004. Доступно на http://www.who.int/bloodproducts/publications/WHO_TRS_924_A4.pdf, доступно с мая 2017.

²¹ Preferred NCBI protein names: precore; HBe antigen; PreC; HBeAg; precore protein; external core antigen; HBeAg; p25. NCBI Reference Sequence: YP_009173857.1. Доступно на https://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/YP_009173857.1, доступно с июня 2017.

²² Glebe D and Bremer CM. The molecular virology of hepatitis B virus. *Semin Liver Dis*. 2013;33(2):103–112.

²³ Sunbul M. Hepatitis B virus genotypes: global distribution and clinical importance. *World J Gastroenterol*. 2014;20(18):5427–5434.

²⁴ Littlejohn M et al. Origins and Evolution of Hepatitis B Virus and Hepatitis D Virus. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2016;6(1):a021360.

²⁵ Kramvis A. The clinical implications of hepatitis B virus genotypes and HBeAg in pediatrics. *Rev Med Virol*. 2016;26(4):285–303.

перинатальной передачи^{26,27}. Кесарево сечение снижает передачу ВГВ в перинатальный период от HBsAg-позитивных матерей их детям²⁸.

Передача вируса возможна даже при отсутствии видимой крови, например, при совместном пользовании щетками для чистки зубов или бритвами, контактирующими с экссудатом из кожных поражений, со слюной при укусах или других нарушениях кожных покровов, при кожных рамках от укола или при повторном использовании игл и шприцов, при предварительном пережевывании или согревании пищи во рту, чтобы накормить не способного самостоятельно пережевывать пищу ребенка, при совместном использовании жевательной резинки или предметов питания, или при контакте с поверхностями, инфицированными ВГВ. Среди подростков и взрослых основным путем инфицирования является передача при половом контакте с семенной жидкостью или влагалищными выделениями, а также передача при использовании зараженных игл, например, при введении инъекционных наркотиков¹¹.

Заболевание

Инкубационный период острого гепатита В в среднем составляет 75 дней, но может варьировать от 30 до 180 дней. Поражение печени при заболевании гепатитом В зависит от иммунного ответа инфицируемого лица. Исход инфицирования ВГВ зависит от многих факторов, включая возраст пациента, пол, генетическую составляющую, наличие сопутствующих инфекций, других сосуществующих заболеваний и одновременное применение лекарственной терапии, а также от таких вирусологических факторов, как генотип ВГВ и уровни вирусной ДНК^{11,17,29}. Недавно возникшая инфекция характеризуется наличием в крови HBsAg и иммуноглобулина класса М (IgM) против HBcAg. В течение первоначальной высокоактивной в отношении репликации фазы развития инфекции больные являются также серопозитивными в отношении HBeAg.

Вначале инфекция может быть бессимптомной или может быть представлена в виде острого (клинически) гепатита с или без желтухи, или может протекать в виде скоротечного гепатита. Острый гепатит В характеризуется острым воспалительным процессом и гепатоцеллюлярным некрозом. Острый гепатит В встречается приблизительно в 1% случаев при перинатальном инфицировании, в 10% случаев - при инфицировании в детстве (в возрасте от 1 до 5 лет) и в 30% случаев - при инфицировании в более позднем возрасте (старше 5 лет). Скоротечный гепатит встречается редко среди младенцев и детей, но наблюдается у 0.5-1% взрослых с острым гепатитом В, показатель летальности при нем - 20-33%^{11,30}. Уровень развития хронического гепатита В находится в обратной зависимости от возраста на момент приобретения инфекции и наблюдается приблизительно у 80-90% младенцев, инфицированных в перинатальный период, у 30-60% детей, инфицированных в возрасте до 6 лет, и менее 5% случаев наблюдается среди здоровых в других отношениях взрослых^{11,31,32}.

Хронический гепатит В включает в себя спектр заболеваний и определяется, как стойкая инфекция ВГВ (наличие выявляемого HBsAg в крови или сыворотке крови в течение более 6 месяцев) с или без ассоциируемой активной репликацией вируса и признаками

²⁶ de la Hoz F et al. Eight years of hepatitis B vaccination in Colombia with a recombinant vaccine: factors influencing hepatitis B virus infection and effectiveness. *International Journal of Infectious Diseases*. 2008;12:183–189.

²⁷ Wong VC et al. Prevention of the HBsAg carrier state in newborn infants of mothers who are chronic carriers of HBsAg and HBeAg by administration of hepatitis-B vaccine and hepatitis-B immunoglobulin. Double-blind randomised placebocontrolled study. *Lancet*, 1984;1:921–926.

²⁸ Pan et al. Cesarean section reduces perinatal transmission of hepatitis B virus infection from hepatitis B surface antigen-positive women to their infants. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(10):1349–1355.

²⁹ Trépo C et al. Hepatitis B virus infection. *Lancet*. 2014;384(9959):2053–2063.

³⁰ Chang JJ and Lewin SR. Immunopathogenesis of hepatitis B virus infection. *Immunol Cell Biol*. 2007; 85(1), 16–23.

³¹ Shimakawa Y et al. Birth order and risk of hepatocellular carcinoma in chronic carriers of hepatitis B virus: a case-control study in The Gambia. *Liver Int*. 2015;35(10):2318–2326.

³² Hyams KC. Risks of chronicity following acute hepatitis B virus infection: a review. *Clinical Infectious Diseases*. 1995;20:992–1000.

гепатоцеллюлярного поражения и воспаления. Лица, страдающие хроническим гепатитом, имеют высокий риск развития цирроза печени и ГЦР^{3,11}. Существует несколько факторов, ассоциируемых с повышенным риском развития заболевания печени среди лиц с хроническим гепатитом В; к ним относятся одновременное инфицирование ВИЧ, ВГС или ВГД (скоротечный гепатит часто вызывается суперинфекцией носителей ВГВ с ВГД), высокий уровень потребления алкоголя или воздействие афлатоксинов^{3,11,33}.

Естественно приобретенный иммунитет

Большинство инфекций, вызванных ВГВ, самокупирующиеся, за которыми следует развитие специфических для гепатита В антител (анти-НВс и анти-НВс) у лиц, которые смогли купировать инфекцию. Освобождение от выявляемого НВсAg из крови обычно занимает несколько недель или месяцев. Серологические маркеры предыдущей инфекции ВГВ присутствуют у многих лиц, у которых не было клинических признаков заболевания печени³⁴. Существует высокая степень перекрестной защиты между генотипами НВсAg^{35,36}. Иммунитет к ВГВ после вакцинации характеризуется наличием только анти-НВс антител^{5,11,34}.

Диагностика

На основе клинических данных невозможно отличить гепатит В от гепатита, вызванного другими вирусами, и поэтому чрезвычайно важным является лабораторное подтверждение диагноза¹¹. Доступность приемлемого тестирования на гепатит В ограничена. Согласно оценке, только 9% случаев гепатита В диагностировано серологически³. В Руководстве ВОЗ по тестированию на гепатит В рекомендуется использование однократного серологического теста гарантированного качества (IVD) *in vitro* либо лабораторного иммуноанализа (иммуоферментный анализ или хемолуминесцентный иммуноанализ), либо теста экспресс-диагностики (RDT) для выявления антител к НВсAg³⁴. Основываясь на недавнем систематизированном анализе, эффективность RDT значительно варьирует в зависимости от фирм, производящих его, и есть определенные опасения по поводу их низкой чувствительности среди ВИЧ-инфицированных лиц. Общая суммарная чувствительность и специфичность составила 90.0% (95% ДИ: 89.1–90.8) и 99.5% (95% ДИ: 99.4–99.5) соответственно. Суммарная чувствительность RDT среди ВИЧ-инфицированных пациентов составила только 72.3% (95% ДИ: 67.9–76.4)³⁷. Оценка стадии заболевания печени у НВсAg-позитивных лиц необходима для рекомендаций по ведению случая заболевания и для определения необходимости лечения⁵.

Лечение

Не существует специфической терапии острого гепатита В. Клиническое ведение случая строится на поддерживающей терапии и облегчении симптоматики, включая обеспечение надлежащего питания и возмещение потери жидкости в результате рвоты и диареи¹¹.

Целью антивирусной терапии хронического гепатита В является снижение заболеваемости и смертности при прогрессировании заболевания печени. ВОЗ рекомендует использование антивирусных лекарственных средств с высоким барьером в отношении резистентности (тенофовир или энтекавир) в качестве предпочтительного

³³ Nikolopoulos GK et al. Impact of hepatitis B virus infection on the progression of AIDS and mortality in HIV-infected individuals: a cohort study and meta-analysis. Clin Infect Dis. 2009;48:1763-17

³⁴ Guidelines on hepatitis B and C testing. World Health Organization, Geneva, 2016. Доступно на <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/254621/1/9789241549981eng.pdf?ua=1>, доступно с мая 2017.

³⁵ Gerlich WH. Prophylactic vaccination against hepatitis B: achievements, challenges and perspectives. Med Microbiol Immunol. 2015;204(1):39–55.

³⁶ McMahon BJ. The influence of hepatitis B virus genotype and subgenotype on the natural history of chronic hepatitis B. Hepatol Int. 2009;3:334–342.

³⁷ Amini A et al. Diagnostic accuracy of tests to detect Hepatitis B surface antigen: a meta-analysis and review of the literature. Доступно на http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42015020313, доступно с мая 2017.

лечения первого выбора, чтобы избежать пагубного эффекта резистентности к лекарственным препаратам. Лечение хронического гепатита В продемонстрировало предотвращение развития цирроза, снижение заболеваемости ГЦР и улучшение выживаемости благодаря долгосрочному подавлению вируса, но не продемонстрировало лечебного эффекта. Однако лечение гепатита В не всегда доступно при ограниченных ресурсах, хотя тенофовир широко доступен в качестве стойкой лекарственной формы в рамках схемы лечения антиретровирусными препаратами низкой стоимости.

Данные указывают, что противовирусное лечение в период третьего триместра беременности может снизить вирусную нагрузку у женщины и снизить перинатальную передачу ВГВ от матери при высокой концентрации вируса^{38,39}. Однако ВОЗ в настоящее время не рекомендует его плановое использование для предотвращения вертикальной передачи вируса до завершения и анализа данных дополнительных исследований относительно его действенности в контексте существующего использования дозы вакцины, вводимой при рождении, и оценки ее значимости для программы⁵.

Дополнительная информация представлена в Руководстве ВОЗ по профилактике, уходу и лечению лиц с хроническим гепатитом В⁵.

Вакцины

Безопасные и эффективные вакцины против гепатита В доступны с 1982 года. Активной субстанцией вакцины является вирусный поверхностный антиген HBsAg. Анти- HBs антитела используются в качестве маркера наличия иммунитета в отношении ВГВ. Первая вакцина против гепатита В базировалась на очищенных SVP, полученных из плазмы больных хроническим гепатитом В. Вакцины, полученные на основе плазмы, полностью заменены рекомбинантными вакцинами^{11,35}.

Рекомбинантные вакцины доступны с 1988 года, они содержат SHB, и рекомбинантные вакцины, полученные на дрожжевых клетках, наиболее широко используются. SHB самоагрегируются в сферические частицы HBsAg, которые подвергают действию высоко иммуногенный детерминант *a*. Рекомбинантные HBsAg-частицы отличаются от естественных частиц отсутствием preS зон HBsAg и отсутствием гликозилирования из-за их продуцирования на дрожжевых клетках.

Гликозилированная, содержащая preS1/preS2/S вакцина, полученная в клеточных линиях млекопитающих, лицензирована в Израиле и в некоторых странах Восточной Азии. Эта вакцина используется в Израиле для плановой вакцинации новорожденных младенцев и среди лиц, которые не отреагировали на обычные полученные на дрожжевых клетках вакцины, концентрация анти-HBs антител которых не достигла 10 м-МЕ/мл после введения 3-х доз вакцины. Целевые группы также включают медицинских работников, больных с почечной недостаточностью и больных с хроническим заболеванием печени, не связанным с ВГВ^{11,35}.

Состав всех вакцин против гепатита В, доступных в настоящее время на рынке, требует наличия адьювантов. Рекомбинантная вакцина против гепатита В, полученная на дрожжевых клетках, предназначена для взрослых пациентов с почечной недостаточностью (в стадии преддиализной или диализной), которые слабо отвечают на плановые вакцины против гепатита В, содержащие 500 мкг фосфата алюминия и 50 мкг

³⁸ Brown RS Jr et al. Antiviral therapy in chronic hepatitis B viral infection during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2016;63:319–333.

³⁹ Hyun MH et al. Systematic review with meta-analysis: the efficacy and safety of tenofovir to prevent mother-to-child transmission of hepatitis B virus. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45(12):1493–1505.

AS04C (3-0-десацил-4-монофосфорил липид А) в качестве адъювантов; эти вакцины лицензированы в Европе^{40,41}.

Вакцины против гепатита В доступны в виде моновакцины для введения дозы препарата при рождении и для вакцинации взрослых лиц групп риска и в виде комбинаций с другими вакцинами для вакцинации младенцев, включая адсорбированную коклюшно-дифтерийно-столбнячную (АКДС), Нib-вакцину и инактивированную полиовакцину (ИПВ). Кроме того, также имеется комбинированная вакцина против гепатита В и гепатита А^{11,42,43,44}. Учитывая различия в процессах производства и вакцинируемого населения, количество HBsAg на дозу, которое индуцирует защитный иммунный ответ, различается среди разных вакцинных препаратов. Стандартная педиатрическая доза содержит 5-10 мкг HBsAg, а стандартная доза для взрослого – 10-20 мкг, тогда как доза вакцины, содержащая 40 мкг, используется для лиц с ослабленным иммунитетом и пациентов, получающих диализ. Доза вакцины для младенцев, детей и подростков на 50% ниже требуемой для взрослых лиц. Однако относительная действенность разных вакцин не может быть оценена только на основе разного содержания HBsAg, так как нет международного стандарта в отношении специфической активности вакцины из-за многообразия относительно реактивности вакцин, полученных с использованием разных производственных технологий и различий в использовании адъювантов. ВОЗ разработала рекомендации по обеспечению качества, безопасности и действенности рекомбинантных вакцин против гепатита В^{11,45}.

Введение, обусловленные производителями календари прививок и хранение

Вакцина против гепатита В вводится внутримышечно в переднелатеральную часть бедра младенцам или в область дельтовидной мышцы детям более старшего возраста и взрослым. Введение в область ягодичной мышцы не рекомендуется, так как введение вакцины таким путем ассоциируется с уменьшенной концентрацией защитных антител¹⁰ и поражением седалищного нерва².

Первичные серии вакцинации против гепатита В, содержащие 3 дозы препарата, для младенцев традиционно рекомендуются на основании исследований, проведенных производителями в прошлом, по применению моновалентных вакцин, содержащих 1 моновалентную дозу, вводимую при рождении, и последующих 2-х доз моновалентной или содержащей компонент гепатита В комбинированной вакцины, вводимых во время посещений для получения второй и третьей доз вакцин, содержащих АКДС. В качестве альтернативы может быть введение 4-х доз вакцины против гепатита В из программных соображений (например, введение 1 дозы моновалентной вакцины при рождении и 3-х доз моновалентной или содержащей компонент гепатита В вакцины в дальнейшем), вводимых во время посещений для получения 3-х доз вакцин, содержащих АКДС⁴⁶.

В отношении затяжных календарей для детей, подростков и взрослых рекомендуются 3 дозы вакцины с введением 2-ой дозы по крайней мере через 1 месяц и 3-ей дозы через 6

⁴⁰ Beran J. Safety and immunogenicity of a new hepatitis B vaccine for the protection of patients with renal insufficiency including pre-haemodialysis and haemodialysis patients. Expert Opinion on Biological Therapy. 2008;8:235–247.

⁴¹ Package insert of vaccine Fendrix. Доступно на http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000550/WC500021704.pdf, доступно с мая 2017.

⁴² Pichichero ME et al. Immunogenicity and safety of a combination diphtheria, tetanus toxoid, acellular pertussis, hepatitis B, and inactivated poliovirus vaccine coadministered with a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine and a Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine. Journal of Pediatrics. 2007;151:43–49, e1–2.

⁴³ Heininger U et al. Booster immunization with a hexavalent diphtheria, tetanus, acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliovirus vaccine and Haemophilus influenza type b conjugate combination vaccine in the second year of life: safety, immunogenicity and persistence of antibody responses. Vaccine. 2007;25:1055–1063.

⁴⁴ Bavdekar SB et al. Immunogenicity and safety of combined diphtheria tetanus whole cell pertussis hepatitis B/Haemophilus influenzae type b vaccine in Indian infants. Indian Paediatrics. 2007;44:505–510.

⁴⁵ Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of recombinant hepatitis B vaccines. WHO Technical report series No. 978. World Health Organization, Geneva, 2013. Доступно на http://www.who.int/biologicals/vaccines/TRS_978_Annex_4.pdf, доступно с апреля 2017.

⁴⁶ WHO prequalified vaccines. Доступно на https://extranet.who.int/gavi/PQ_Web/, доступно с мая 2017.

месяцев после введения 1-й дозы. При особых обстоятельствах (например, при путешествии, необходимости получения быстрой защиты) 3 дозы могут быть введены по календарю 0, 7 и 21 день с последующим введением 4-й дозы через 12 месяцев после введения 1-й дозы⁴⁶. Некоторые вакцины против гепатита В могут вводиться подросткам на альтернативной основе в рамках 2-дозового (доза для взрослого лица) календаря с интервалом в 4-6 месяцев⁴⁷. В любой возрастной группе прерывание календаря вакцинации не требует изначального возобновления серии прививок. Если первичная серия прерывается после введения 1-й дозы, вторая доза должна вводиться как можно скорее, а 3-я доза должна вводиться с интервалом от 2-й дозы как минимум в 4 недели. Если задержано введение только 3-ей дозы, она должна вводиться как можно скорее⁴⁸.

В целом вакцины против гепатита В должны транспортироваться и храниться при температуре 2-8°C для поддержания их специфической активности. Необходимо избегать их замораживания, так как замораживание вызывает разъединение антигена и алюминиевого адъюванта, что приводит к потере специфической активности⁴⁵. В некоторых условиях введение дозы вакцины при рождении ограничено доступностью хранения в условиях холодовой цепи⁴⁹. Анализ ВОЗ данных производителей и опубликованных данных по оценке тестирования *in vivo* и *in vitro* термостабильности моновалентных вакцин против гепатита В дает право полагать, что вакцины против гепатита В относительно термостабильные препараты^{50,51,52}. В рамках четырех новых исследований с контролем (два проведенных среди младенцев) проводилась оценка подхода, использующего содержание вакцины вне холодовой цепи. Среди младенцев и взрослых, случайно отобранных для получения вакцины, содержащейся в и вне холодовой цепи, не было выявлено разницы в концентрации анти-НВs антител или в соотношении достигнутой анти-НВs серозащиты. В отношении 2-х моновалентных вакцин против гепатита В было показано, что вакцина термостабильна в течение месяца при температуре 37°C и в течение недели при температуре 45°C. Другие вакцины находятся в процессе разработки и лицензирования в отношении допустимости цепи поставок с контролируемым температурным режимом (СТС)⁵¹.

Иммуногенность, действенность и эффективность

Защитная действенность вакцины против гепатита В зависит от наличия антител класса IgG к НВsAg (анти-НВs) по завершении вакцинации. Концентрация анти-НВs антител ≥ 10 м-МЕ/мл, определяемая через 1-2 месяца после введения последней дозы первичной серии вакцинации, считается достоверным серологическим маркером долгосрочной защиты от инфицирования ВГВ⁵³. Рекомендованное число доз вакцины против гепатита В, необходимое для индуцирования защитного иммунитета, варьирует в зависимости от препарата и возраста вакцинируемого. Первичная серия из 3-х доз индуцирует защитную

⁴⁷ Package insert of: RECOMBIVAX HB®. Доступно на http://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/r/recombivax_hb/recombivax_pi.pdf, доступно с мая 2017.

⁴⁸ Mangione R et al. Delayed third hepatitis B vaccine dose and immune response. *Lancet*. 1995;345:1111–1112.

⁴⁹ Wang L et al. Hepatitis B vaccination of newborns in rural China: evaluation of a village-based, out-of-cold-chain delivery strategy. *Bull World Health Organ*. 2007;85:688–694.

⁵⁰ A systematic review of monovalent hepatitis B vaccine thermostability, 2016. World Health Organization, Geneva, 2016. Доступно на http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/october/6_Thermostability_HBV_04102016.pdf?ua=1, доступно с апреля 2017.

⁵¹ «Цепь поставок с контролируемым температурным режимом» (СТС) подразумевает содержание вакцин при температуре вне традиционных 2-8°C в течение ограниченного периода времени под надзором и контролем условий относительно стабильности антигена. СТС обычно используется при единичном использовании вакцины при температуре окружающей среды, не превышающей 40°C, и в течение особого числа дней, непосредственно предшествующих введению препарата. ВОЗ установила следующие критерии для вакцин, которые используются в рамках СТС: вакцина должна использоваться в рамках кампаний и при специальных стратегических условиях; СТС в настоящее время не рекомендуется для плановой вакцинации. Вакцина должна переносить температуру окружающей среды по крайней мере 40°C минимум в течение 3 дней и должна иметь флаконный термоиндикатор (ФТИ) на каждой сумке-холодильнике. Вакцина должна быть лицензирована для использования в рамках СТС соответствующими контрольными органами и сопровождаться вкладышем со специальными условиями ее применения. Дополнительная информация на http://www.who.int/immunization/programmes_systems/supply_chain/ctc/en/, доступно с мая 2017.

⁵² WHO Expert Committee on Biological Standardization (66th Report). Annex 5: Guidelines on the stability evaluation of vaccines for use under extended controlled temperature conditions. WHO Technical Report Series No. 999, 2016. Доступно на <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s22428en/s22428en.pdf>, доступно с мая 2017.

⁵³ Jack AD et al. What level of hepatitis B antibody is protective? *Journal of Infectious Diseases*. 1999;179:489–492.

концентрацию антител у >95% здоровых младенцев, детей и взрослых молодого возраста^{2,54}. Систематизированный анализ продемонстрировал отсутствие разницы в отношении пропорций младенцев, которые были серозащищенными после 3-х или 2-х первичных доз после дозы, введенной при рождении (интервалы при 3-дозовом календаре – 1 месяц, 2 месяца, 11 или 12 месяцев; при 2-дозовом календаре – 1 месяц, 6 месяцев)⁵⁵.

Опыт демонстрирует, что задерживаемое введение дозы вакцины при рождении младенцу хронически больной матери повышает риск перинатальной передачи ВГВ. Одно исследование обнаружило, что риск инфицирования для младенцев, родившихся у HBsAg- позитивных матерей значительно возрастает, когда первая доза вакцины против гепатита В вводилась через 7 дней после рождения, по сравнению с младенцами, вакцинированными через 1-3 дня после рождения (соотношение шансов – 8.6)^{56,57}. Мета-анализ рандомизированных испытаний с контролем показал, что младенцы, получившие первую дозу вакцины при рождении, по сравнению с младенцами, получившими плацебо или без каких-либо вмешательств, становятся менее инфицированными в 3.5 раза, если рождены ВГВ-инфицированными матерями (относительный риск – 0.28; 95% ДИ: 0.20-0.40)⁵⁸.

Нет различий в серозащищенности (имеется в виду концентрация анти-HBs антител, пропорция серозащищенных после вакцинации) при использовании календарей прививок с интервалами в 1, 2 или 5 месяцев между первичными дозами. Недостаточно данных, чтобы определить, отличаются ли результаты среди младенцев, подвергнувшихся воздействию ВГВ в перинатальный период, когда интервалы между дозой при рождении и последующей дозой более 4-8 недель. Похоже, что более длительные интервалы между дозами повышают окончательную концентрацию анти-HBs антител, но не показатели сероконверсии⁵⁵. При проведении нескольких исследований нашли, что невозможность завершить серию прививок была предпосылкой заболевания печени, ассоциируемого с ВГВ, позднее в жизни⁵⁹.

В нескольких исследованиях сообщается об отсутствии различия в отношении пропорции детей более старшего возраста и подростков, которые являются серозащищенными после получения серии прививок из 2-х доз (вторая доза через 6 месяцев после первой), содержащих высокую дозировку (для взрослых) вакцины, по сравнению с получившими серию прививок из 3-х доз (вторая доза через месяц, третья – через 6 месяцев), содержащих стандартную педиатрическую дозировку вакцины для намерстаивающей вакцинации. При проведении этих исследований использование трехдозовых календарей обычно приводит к более высокой концентрации анти-HBs антител через 1-3 месяца после вакцинации и более продолжительному сохранению анти-HBs антител, по сравнению с использованием двухдозовых календарей⁵⁵.

Одно исследование показало, что в возрасте старше 40 лет меньшая пропорция взрослых достигает серозащитного ответа на вакцинацию против гепатита В. Ожирение,

⁵⁴ WHO SAGE Meeting – October 2016, Background documents. Доступно на http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/october/5_Update_seroprotection_after_hep_b_in_newborns.pdf?ua=1, доступно с мая 2017.

⁵⁵ Soares-Weisner K et al. Safety and efficacy from randomized controlled trials and observational studies of childhood schedules using hepatitis B vaccines. Доступно на http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/october/4_Systematic_review_of_safety_efficacy_hep_b.pdf?ua=1, доступно с апреля 2017.

⁵⁶ Marion SA et al. Long-term follow-up of hepatitis B vaccine in infants of carrier mothers. *American Journal of Epidemiology*. 1994;140:734–746.

⁵⁷ WHO SAGE Meeting – October 2017, Yellow Book, Summary of findings per outcome of timing of the first dose of recombinant DNA HBV vaccines. Доступно на http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/october/SAGE_yellow_book_october_2016.pdf?ua=1 (pp. 384–385), доступно с мая 2017.

⁵⁸ Lee C et al. Hepatitis B immunization for newborn infants of hepatitis B surface antigen-positive mothers. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2006;(2):CD004790.

⁵⁹ Chien Y C et al. Incomplete hepatitis B immunization, maternal carrier status, and increased risk of liver diseases: a 20-year cohort study of 3.8 million vaccines. *Hepatology*. 2014;60:125–132.

табакокурение и хронические заболевания могут также влиять на возникновение более слабого ответа на вакцинацию⁶⁰. Другое исследование (суммарный анализ данных клинического испытания) показало статистически значимое снижение ответа с увеличением возраста, продемонстрировав, что уровень анти-НВs серозащиты остается $\geq 90\%$ в возрасте до 49 лет и $\geq 80\%$ в возрасте до 60 лет⁶¹. Почти все лица (младенцы, дети, подростки и взрослые), которые не ответили на первичные трехдозовые серии прививок концентрацией анти-НВs антител ≥ 10 м-МЕ/мл, отвечают на дополнительную трехдозовую серию вакцинации⁶².

Программы вакцинации против гепатита В высокоэффективны, что продемонстрировано впечатляющим снижением заболеваемости ГЦР (60.1%), смертности от скоротечной печеночной недостаточности (76.3%) и смертности от хронических заболеваний печени (92.0%), что наблюдалось среди вакцинированных лиц на Тайване на протяжении десятилетий с момента внедрения вакцины^{59,63}. В отношении медицинских работников и здоровых взрослых лиц вакцинация против гепатита В высокоэффективна в плане профилактики инфицирования ВГВ и развития хронической инфекции^{64,65}.

Анализ опубликованных данных о пораженности гепатитом В в Западно-Тихоокеанском регионе ВОЗ до и после внедрения вакцины против гепатита В показал, что до внедрения вакцины пораженность хроническим гепатитом была $>8\%$ в большинстве стран, и что к 2014 году она снизилась до $<1\%$ среди детей в большинстве стран Региона. Например, в двух высоко эндемичных территориях Китая вакцинация тремя дозами, начинающаяся с введения дозы вакцины при рождении, снизила уровни пораженности хронической инфекцией, ассоциируемой в ВГВ, с 9.3 до 0.8% и с 10.4 до 0%¹³.

Продолжительность защиты

В рамках исследования⁶⁶, проведенного на Аляске, США, которая является средне-эндемичной территорией, вакцинация в соответствии с трехдозовым календарем (вторая доза через месяц, а третья доза через 6 месяцев) плазменной вакциной когорты из 1578 неинфицированных лиц в возрасте от 6 месяцев до 50 лет предотвратила все клинически очевидные и хронические ВГВ-инфекции в течение по крайней мере 30 лет. Среди подгруппы этой когорты (243 лица), которая не получила бустерную вакцинацию, 49% имели титры анти-НВs антител <10 м-МЕ/мл через 30 лет. Большинство лиц (88%), не имеющих уровень серозащиты в виде анти-НВs антител, отвечает быстрым подъемом их титра после бустерной дозы, демонстрируя иммунологическую память и наличие защиты. По этим данным было рассчитано, что приблизительно 90% (диапазон 74-100%) реципиентов вакцины остается защищенными по крайней мере в течение 30 лет, независимо от наличия или отсутствия выявляемых анти-НВs антител⁶⁶. В других исследованиях с долгосрочным наблюдением после неонатальной вакцинации защита от инфицирования ВГВ поддерживалась, даже несмотря на то, что около двух третей реципиентов имели уровни анти-НВs антител <10 м-МЕ/мл после 30 лет^{67,68}.

⁶⁰ Averhoff F et al. Immunogenicity of hepatitis B vaccines. Implications for persons at occupational risk of hepatitis B virus infection. *American Journal of Preventive Medicine*. 1998;15:1–8.

⁶¹ Van Der Meeren O et al. Characterization of an age-response relationship to GSK's recombinant hepatitis B vaccine in healthy adults: An integrated analysis. *Hum Vaccin Immunother*. 2015;11(7):1726–1729.

⁶² Tan KL et al. Immunogenicity of recombinant yeast-derived hepatitis B vaccine in non-responders to perinatal immunization. *Journal of the American Medical Association*. 1994;271:859–861.

⁶³ Chiang CJ et al. Thirty-year outcomes of the National Hepatitis B Immunization Program in Taiwan. *J Am Med Assoc*. 2013;310:974–976.

⁶⁴ Szmuness W et al. Hepatitis B vaccine in medical staff of hemodialysis units: efficacy and subtype cross-protection. *New England Journal of Medicine*. 1982;307:1481–1486.

⁶⁵ Dienstag JL et al. Hepatitis B vaccine in health care personnel: safety, immunogenicity, and indicators of efficacy. *Ann Intern Med*. 1984;101:34–40.

⁶⁶ Bruce MG et al. Antibody levels and protection after hepatitis B vaccine: results of a 30-year follow-up study and response to a booster dose. *J Infect Dis*. 2016;214:16–22.

⁶⁷ Qu C et al. Efficacy of neonatal HBV vaccination on liver cancer and other liver diseases over 30-year follow-up of the Qidong Hepatitis B Intervention Study: a cluster randomized controlled trial. *PLOS Med*. 2014;11(12):e1001774.

⁶⁸ Lin AW et al. Long-term protection of neonatal hepatitis B vaccination in a 30-year cohort in Hong Kong. *J Hepatol*. 2013;59:13601364.

Обзор⁶⁹ и мета-анализ 22-х исследований, включающих 11 090 лиц, которые получили вакцинацию 5-20 лет назад, не выявили случаев хронического гепатита В, хотя совокупная заболеваемость субклинической формой инфекции (транзиторное или постоянное наличие анти-HBs антител) было 0.7% (95% ДИ: 0.5-1.0%). В результате был сделан вывод, что лица, адекватно вакцинированные в соответствии с трехдозовым или четырехдозовым календарем прививок, не нуждаются в бустерной дозе. Другой систематизированный обзор⁷⁰, оценивающий пользу применения бустерной дозы, вводимой более чем через 5 лет после первичной вакцинации, не обнаружил соответствующих рандомизированных испытаний, включающих критерии в обзор. В других когортах, находящихся под наблюдением 20 лет или дольше, было зарегистрировано 1-2% субклинической формы инфекции среди реципиентов вакцины^{71,72}.

В обзоре⁷³, рассматривающем исследования относительно необходимости в бустерных дозах вакцины против гепатита В, опубликованные с 2002 года, делается вывод о том, что в бустерных дозах нет необходимости у лиц с полноценной иммунной системой, которые получили полный первичный курс, что подтверждается проведенными исследованиями в течение до 20 лет после первичной вакцинации.

Нет данных относительно различия в защите при применении и неприменении бустерной дозы, вводимой, когда концентрация анти-HBs антител снижалась до <10 м-МЕ/мл. У большинства ранее вакцинированных лиц, у которых концентрация анти-HBs антител снижается до <10 м-МЕ/мл, возникает анамнестический ответ, когда они получают бустерную дозу или подвергаются воздействию ВГВ, демонстрируя этим, что они остаются защищенными Т-клетками памяти⁷⁴. Исследования по поводу клеточного иммунитета дают право полагать, что отсутствие анамнестического ответа на бустерные дозы необязательно означает восприимчивость к инфицированию ВГВ у таких лиц⁷⁵.

Необходимы дополнительные долгосрочные наблюдения для изучения продолжительности защиты, вызываемой вакциной против гепатита В, и необходимости в бустерных дозах для разных подгрупп населения, особенно для ВИЧ-инфицированных младенцев или младенцев, подвергнувшихся воздействию ВИЧ. В настоящее время существенный объем данных не предоставляет неопровержимой основы для рекомендации бустерной дозы вакцины против гепатита В после завершения серий первичной вакцинации лицам с нормальным иммунным статусом⁷⁶.

Безопасность вакцин

Глобальный консультативный комитет ВОЗ по безопасности вакцин (ГККБВ) подтвердил отличный профиль в отношении безопасности вакцины против гепатита В^{77,78}. В целом существуют минимальные побочные проявления, к которым относятся местная боль, миалгия и транзиторная лихорадка, проявляющиеся, в основном, в пределах 24 часов после введения вакцины. Слабые побочные проявления, как правило, менее

⁶⁹ Poorolajal J et al. Long-term protection provided by hepatitis B vaccine and need for booster dose: a meta-analysis. *Vaccine*. 2010;28(3):623–621.

⁷⁰ Poorolajal J and Hooshmand E. Booster dose vaccination for preventing hepatitis B. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(6):CD008256.

⁷¹ McMahon BJ et al. Antibody levels and protection after hepatitis B vaccine: results of a 22-year follow-up study and response to a booster dose. *J Infect Dis*. 2009;200:1390–1396.

⁷² Peto TJ et al. Efficacy and effectiveness of infant vaccination against chronic hepatitis B in The Gambia Hepatitis Intervention Study (1986-90) and in the immunization program. *BMC Infect Dis*. 2014;14:1–8.

⁷³ Leuridan E and Van Damme P. Hepatitis B and the need of booster dose. *Clinical Infectious Diseases*. 2011;53(1):68–75.

⁷⁴ Banatvala JE et al. Hepatitis B vaccine—do we need boosters? *Journal of Viral Hepatitis*. 2003;10:1–6.

⁷⁵ Simons BC et al. A longitudinal hepatitis B vaccine cohort demonstrates long-lasting hepatitis B virus (HBV) cellular immunity despite loss of antibody against HBV surface antigen. *J Infect Dis*. 2016;214:273–280.

⁷⁶ HBV vaccination - Evidence on the need for a booster dose. Summary of evidence. World Health Organization, Geneva, 2016. Доступно на http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/october/4_Systematic_review_of_safety_efficacy_hep_b.pdf?ua=1, доступно с апреля 2017.

⁷⁷ Information sheet observed rate of vaccine reaction hepatitis B vaccine, June 2012. World Health Organization, Geneva, 2016. Доступно на http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/Hep_B_Vaccine_rates_information_sheet.pdf, доступно с мая 2017.

⁷⁸ GACVS publications: http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/hepatitisb/en/

распространены среди детей, чем среди взрослых (<10% против 30%). По оценкам, частота такого тяжелого побочного проявления, как анафилаксия, среди привитых реципиентов составляет 1.1 случая на миллион доз вакцины (95% ДИ: 0.1–3.9)^{77,79}. Многочисленные долгосрочные исследования не выявили фактов относительно наличия серьезных побочных проявлений, вызываемых вакцинацией против гепатита В. Данные не указывают на наличие взаимосвязи между вакциной против гепатита В и неврологическими заболеваниями (включая синдром Гийена-Барре и рассеянный склероз), сахарным диабетом, демиелинизирующими заболеваниями, синдромом хронической усталости, артритом, аутоиммунными заболеваниями, астмой, потерей волос или синдромом внезапной смерти младенца^{77,80,81,82}. У ВИЧ-инфицированных лиц (детей/подростков/взрослых), получающих ВААРТ, не было обнаружено никаких местных или системных побочных проявлений⁸³. Комбинированные вакцины, содержащие компонент гепатита В, безопасны в отношении беременных женщин^{84,85}. Вакцина против гепатита В противопоказана только лицам, имеющим в анамнезе аллергические реакции на какой-либо компонент вакцины⁷⁷.

Одновременное введение с другими вакцинами

Нет данных о том, что вакцина против гепатита В препятствует иммунному ответу на любую другую вакцину или наоборот. Иммунный ответ и безопасность комбинированных вакцин, содержащих компонент гепатита В, сопоставимы с теми, которые наблюдаются, когда вакцины вводятся отдельно. Доза вакцины против гепатита В для введения при рождении может вводиться одновременно с вакциной БЦЖ и/или оральной полиовакциной (ОПВ), в идеале, в течение 24 часов с момента рождения. Во время вакцинации при рождении следует использовать только моновалентную вакцину против гепатита В. Вакцина против гепатита В (моновалентная или комбинированная) и другие вакцины, вводимые одновременно, должны быть введены в разные места¹¹.

Вакцинация особых групп

Медицинские работники и другие лица, которые могут подвергаться воздействию вируса в процессе выполнения своих профессиональных обязанностей

Заражение ВГВ представляет собой профессиональный риск для медицинских работников (в том числе стажеров) и других лиц (например, обслуживающего персонала, работников МЧС), которые контактируют с зараженной кровью и другими биологическими жидкостями организма человека или предметами, контаминированными кровью. В связи с контактами с пациентами или инфицированным материалом медицинские работники подвергаются значительно большему риску инфицирования ВГВ, чем общее население^{11,86}. Медицинские работники часто не осведомлены о всех контактах с потенциально инфицированной кровью и биологическими жидкостями организма или контаминированными предметами^{87,88}. Даже когда медицинские работники знают о произошедшем контакте, они часто не стремятся получить постконтактную

⁷⁹ Bohlke et al. Risk of Anaphylaxis After Vaccination of Children and Adolescents, *Pediatrics*. 2003;112(4):815–820.

⁸⁰ Mikaeloff Y et al. Hepatitis B vaccine and risk of relapse after a first childhood episode of CNS inflammatory demyelination. *Brain*. 2007;130:1105–1110.

⁸¹ Yu O et al. Hepatitis B vaccine and risk of autoimmune thyroid disease: a Vaccine Safety Datalink study. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2007;16:736–745.

⁸² Duclos P. Safety of immunisation and adverse events following vaccination against hepatitis B. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2003;2:225–231.

⁸³ Okwen MP et al. Hepatitis B vaccination for reducing morbidity and mortality in persons with HIV infection (Review), *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014;(10):CD009886.

⁸⁴ Makris MC et al. Safety of hepatitis B, pneumococcal polysaccharide and meningococcal polysaccharide vaccines in pregnancy: a systematic review. *Drug safety: an international journal of medical toxicology and drug experience*. 2012;35(1):1–14.

⁸⁵ Levy M and Koren G. Hepatitis B vaccine in pregnancy: maternal and fetal safety. *Am J Perinatol*. 1991;8(3):227–232.

⁸⁶ Centers for Disease Control and Prevention. CDC guidance for evaluating healthcare personnel for hepatitis B virus protection and for administering postexposure management. *Morb Mort Wkly Rev (MMWR)*. 2013;62(RR-10):1–19.

⁸⁷ Favero MS et al. Hepatitis B antigen on environmental surfaces [letter]. *Lancet*. 1973;3:1455.

⁸⁸ Gershon RR et al. Non-hospital based registered nurses, and the risk of blood borne pathogen exposure. *Ind Health*. 2007;45:695–704.

профилактику⁸⁹. Вакцинация против гепатита В защищает медицинских работников в случае ее раннего проведения, в идеале до профессионального контакта с вирусом, и дает большую защиту пациентам от инфекции в результате контакта с контаминированными предметами или инфицированными работниками⁹⁰.

Лица с диабетом

Основываясь на зарегистрированных случаях гепатита В в США, было выявлено, что риск возникновения острого гепатита В у лиц с сахарным диабетом в два раза выше.

Отсутствие соблюдения стандартных мер предосторожности в отношении инфицирования и невыполнение рекомендаций, направленных против многократного использования устройств для прокола пальца, подвергают пациентов с диабетом риску заражения патогенами, передаваемыми через кровь, такими как ВГВ. Снижение контроля во время оказания помощи в мониторинге уровня глюкозы в крови приводит к передаче ВГВ, включая случаи использования несколькими пациентами одного устройства для прокола пальца, которое предназначено для однократного использования, и неадекватную дезинфекцию и очистку прибора для оценки уровня содержания сахара в крови⁹¹.

Младенцы, родившиеся с весом менее 2000 граммов

Ни в каких исследованиях нет описания случаев побочных проявлений, вызванных вакциной против гепатита В, у младенцев со сниженной массой тела. У некоторых младенцев со сниженной массой тела (<2000 г) может не наблюдаться иммунного ответа на дозу вакцины, вводимую при рождении, как это бывает и у детей, родившихся в срок и с нормативной массой тела^{92,93}. К месячному возрасту младенцы с низкой массой тела, независимо от первоначального веса или гестационного возраста, скорее всего, будут демонстрировать адекватный ответ на 3 дополнительные дозы^{94,95}.

Пациенты с хронической почечной недостаточностью

Пациенты, страдающие хронической почечной недостаточностью, подвергаются особому риску заражения ВГВ, поскольку они могут нуждаться в гемодиализе. В некоторых условиях таким пациентам предлагается календарь прививок, который содержит более 3 доз стандартной вакцины или вакцину, содержащую более высокую дозу HBsAg (например, двойную порцию обычной взрослой вакцины) в каждом случае или обоих. Два мета-анализа не продемонстрировали никаких различий в эффективности защиты при использовании календаря из 3 доз вакцины по сравнению с более расширенными календарями прививок. В более старшем возрасте наблюдается ослабленный иммунный ответ⁹⁶. Рекомбинантная вакцина против гепатита В, предназначенная для взрослых реципиентов с почечной недостаточностью, содержит более активный адъювант. Безопасность и реактогенность вакцины с адъювантом, вводимой в качестве бустерной дозы пациентам до начала гемодиализа или тем, кому он уже проводится, удовлетворительные, хотя согласно данным о реактогенности предполагается повышение случаев локальных симптомов в месте инъекции.

⁸⁹ Boal WL et al. The national study to prevent blood exposure in paramedics: exposure reporting. *Am J Ind Med.* 2008;51:213–222.

⁹⁰ Noubiap JJN et al. Occupational exposure to blood, hepatitis B vaccine knowledge and uptake among medical students in Cameroon. *BMC Med Educat.* 2013;13:148–152.

⁹¹ Reilly ML et al. Increased Risk of Acute Hepatitis B among Adults with Diagnosed Diabetes Mellitus. *J Diabetes Sci Technol.* 2012;6(4): 858–866.

⁹² A Guide for Introducing and Strengthening Hepatitis B Birth Dose Vaccination, 2015. World Health Organization, Geneva, 2015. Доступно на http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/208278/1/9789241509831_eng.pdf?ua=1, доступно с апреля 2017.

⁹³ Losonsky GA et al. Hepatitis B vaccination of premature infants: a reassessment of current recommendations for delayed immunization. *Paediatrics.* 1999;103:E14.

⁹⁴ Saari TN. Immunization of preterm and low birth weight infants. *Pediatrics.* 2003;112:193–198. (American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases).

⁹⁵ HBV vaccination among low birth weight children (LBW). World Health Organization, Geneva, 2016. Доступно на http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/october/4_Systematic_review_of_safety_efficacy_hep_b.pdf?ua=1, доступно с апреля 2017.

⁹⁶ Schroth RJ et al. Hepatitis B vaccination for patients with chronic renal failure. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 004;(3):CD003775.

Эта вакцина может вызывать более ранний, повышенный или более продолжительный ответ в виде антител, чем соответствующая серия прививок из 4 двойных доз (40 мкг) стандартной вакцины против гепатита В⁹⁷.

ВИЧ-позитивные лица и другие лица с ослабленным иммунитетом

До внедрения ВААРТ сочетанная ВИЧ/ВГВ-инфекция повышала вероятность тяжелых исходов инфицирования ВГВ^{98,99}. Такие факторы, как вирусная нагрузка, число клеток CD4+, пол, возраст, тип и продолжительность ВААРТ и тип заболевания СПИД влияют на ответ на вакцину против гепатита В¹⁰⁰. В рамках систематизированного обзора и мета-анализа, проведенных в 2014 году относительно иммунного ответа среди ВИЧ-позитивных лиц на вакцину против гепатита В в стандартной и высокой дозировках, 6 исследований, проведенных среди взрослых, показали более высокие титры анти-HBs антител после использования вакцины более высокой дозировки по сравнению с вакциной стандартной дозировки, но при этом не отмечалось явных различий в соотношении взрослых с защитными антителами до 5 лет после вакцинации. В 6 других исследованиях, где принимали участие дети, использование вакцины двойной дозировки по сравнению со стандартной вакциной не улучшало продолжительность серозащиты в период от 2 до 5 лет после вакцинации^{101,102}. Одно исследование показало, что вакцинация против гепатита В до начала осуществления ВААРТ и повторная вакцинация после начала ВААРТ могут улучшить иммунный ответ у детей¹⁰³.

Путешественники

Риск заражения ВГВ у неиммунных путешественников зависит, главным образом, от поведенческих аспектов, повышающих риск, и пораженности HBsAg населения в той местности, куда они отправляются. Кроме риска внутрибольничного инфицирования в плохо оборудованных медицинских учреждениях, риск заражения гепатитом В вряд ли будет повышенным для большинства путешественников¹⁰⁴. В случае, если времени для завершения стандартного календаря прививок недостаточно, может быть использован следующий календарь из 3-х доз: 0, 7 и 21 день; в этом случае введение четвертой дозы рекомендуется через 12 месяцев после первой дозы⁷⁷.

Беременные женщины

Ни беременность, ни период лактации не являются противопоказаниями для вакцинации против гепатита В⁷⁷.

Проблемы реализации и стратегии вакцинации детей при рождении

Среди 97 стран, которые внедрили введение дозы вакцины против гепатита В младенцу при рождении к 2015 году, большое число достигло высокого охвата. Принятие единой политики в отношении дозы, вводимой при рождении, в рамках национальных программ иммунизации не соответствует реализации вакцинации против гепатита В 3-мя дозами вакцины, начинающейся позже в младенчестве, и показатели охвата широко варьируют по

⁹⁷ Kong NC et al. A new adjuvant improves the immune response to hepatitis B vaccine in hemodialysis patients. *Kidney International*. 2008;73:856–862.

⁹⁸ Thio C et al. HIB1 hepatitis B virus and the risk of liver related mortality in the multicenter cohort study (MACS). *Lancet*. 2002;360:1921–1926.

⁹⁹ Hadler S et al. Outcome of hepatitis B virus infection in homosexual men and its relation to prior human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis*. 1991;163:454–459.

¹⁰⁰ Wakefield V and Karner C. A systematic review of the effectiveness of vaccinations against hepatitis B in people with HIV. PROSPERO 2014:CRD42014009571. Доступно на http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42014009571, доступно с апреля 2017.

¹⁰¹ Kernéis S et al. Long-term immune responses to vaccination in HIV-infected patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2014;58:1130–1138.

¹⁰² Review of Hepatitis B vaccination in HIV infected population. World Health Organization, Geneva, 2016. Доступно на http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/october/4_Systematic_review_of_safety_efficacy_hep_b.pdf?ua=1, доступно с апреля 2017.

¹⁰³ Sutcliffe M et al. Do children infected with HIV receiving HAART need to be revaccinated? 2010; *Lancet Infect Dis*. 10:630–642.

¹⁰⁴ International travel & health. Chapter 6: Vaccine-preventable diseases and vaccines.

World Health Organization, Geneva, 2017. Доступно на <http://www.who.int/ith/ITH-Chapter6.pdf?ua=1>, доступно с июня 2017.

странам, которые внедрили введение дозы вакцины при рождении^{13,14}. Для того чтобы гарантировать, что все дети своевременно получают дозу вакцины против гепатита В при рождении, требуются конкретные программные мероприятия. Препятствия в отношении осуществления введения дозы вакцины при рождении и пути их решения определены^{105,106}.

Вакцинация на дому, обычно в отдаленных или сельских районах, может быть общим препятствием для введения дозы вакцины при рождении из-за отсутствия доступности вакцины либо доступности квалифицированного медицинского персонала, либо по той и другой причине одновременно^{106,107}. Координация служб иммунизации и служб по охране здоровья матери и ребенка важна для предоставления и введения вакцины сразу после рождения или в месте рядом с местом рождения¹⁰⁸. Транспортировка вакцины в отдаленные районы может быть затруднена ограничениями, связанными с холодовой цепью⁵⁰. Рост числа младенцев, рожденных в медицинских учреждениях, и родов, принятых квалифицированными медицинскими работниками, улучшает охват дозой вакцины, вводимой при рождении, когда имеется вакцина¹⁰⁹. Даже когда младенец рожден в медицинском учреждении, надежная доступность поставок вакцины и программные рекомендации, которые должны быть реализованы квалифицированными медработниками, необходимы для постоянного введения вакцины при рождении^{106,110}. Дополнительные препятствия возникают из-за отсутствия понимания родителями или поставщиками медико-санитарной помощи безопасности и пользы от введения дозы вакцины против гепатита В при рождении. Необходимо предпринять усилия для устранения ложных противопоказаний к вакцинации (включая беспокойство по поводу вакцинации при рождении детей с низкой массой тела и недоношенных детей), для того чтобы развеять опасения относительно теоретического риска побочных проявлений, боязни потери вакцины, ее стоимости и культурных запретов^{106,111}.

Наверстывающая вакцинация

Ограниченные во времени стратегии наверстывающей вакцинации, нацеленные на непривитые взрослые группы населения, потенциально могут ускорить развитие коллективного иммунитета и привести к более стремительному снижению заболеваемости острым гепатитом В и последующих осложнений из-за хронического гепатита В. Возможные целевые группы для наверстывающей вакцинации включают конкретные возрастные когорты (например, подростков до начала их половой активности) и лиц с факторами риска относительно инфицирования ВГВ (например, заключенных, реципиентов пересадки органов, лиц, принимающих инъекционные наркотики, работников секс-индустрии и тех, кто проживает совместно с лицами, инфицированными ВГВ). Необходимость наверстывающей вакцинации для более старших групп населения, включая подростков и взрослых, обусловлена особенностями эпидемиологии ВГВ в стране и, в особенности, относительной важностью снижения числа острых заболеваний, вызванных ВГВ. В странах с высокой эндемичностью широкомасштабная плановая вакцинация младенцев и детей младшего возраста быстро снижает число ВГВ-инфекции и передачу инфекции. В условиях высокой эндемичности наверстывающая вакцинация

¹⁰⁵ Global compliance with hepatitis B vaccine birth dose and factors related to timely schedule: a review. World Health Organization, Geneva, 2016. Доступно на http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/october/7_Review_of_the_barriers_to_implement_the_birth_dose_of_hepb.pdf?ua=1, доступно с апреля 2017.

¹⁰⁶ Practices to improve coverage of the hepatitis B birth dose vaccine, 2013. World Health Organization, Geneva, 2013. Доступно на http://www.who.int/immunization/documents/control/who_ivb_12.11/en/, доступно с апреля 2017.

¹⁰⁷ Levin CE et al. The costs of home delivery of a birth dose of hepatitis B vaccine in a prefilled syringe in Indonesia. Bulletin of the World Health Organization. 2005;83:456–461.

¹⁰⁸ Implementation of newborn hepatitis B vaccination – worldwide, 2006. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2008;57:1249–1252.

¹⁰⁹ Hutin Y et al. Improving hepatitis B vaccine timely birth dose coverage: Lessons from five demonstration projects in China, 2005–2009. Vaccine. 2013;31S:J49–J55.

¹¹⁰ Miyahara R et al. Barriers to timely administration of birth dose vaccines in The Gambia, West Africa. Vaccine. 2016;34:3335–3341.

¹¹¹ Expanding the potential of the hepatitis B vaccines by optimizing the immunization schedules and delivery strategies. Executive Summary- Hepatitis B Vaccination, SAGE October 2016. World Health Organization, Geneva, 2016.

детей более старшего возраста и взрослых менее важна, и ее лучше рассматривать после того, как будет налажена программа по иммунизации младенцев, и будет достигнут высокий охват вакцинацией против гепатита В среди младенцев и детей младшего возраста^{2,11}.

Тестирование перед вакцинацией и после

Серологическое тестирование перед вакцинацией не является распространенной плановой практикой. Руководство ВОЗ по тестированию на ВГВ рекомендует целенаправленное тестирование групп населения, наиболее пораженных ВГВ^{5,112}.

Необходимость в проведении планового тестирования на иммунитет после вакцинации отсутствует, но оно рекомендуется лицам, находящимся в группе высокого риска, чье последующее клиническое ведение зависит от знания их иммунного статуса.

Европейская согласительная группа по иммунитету при гепатите В рекомендует, чтобы лица с ослабленным иммунитетом проходили тестирование ежегодно для оценки уровня концентрации анти-НВs антител¹¹³. Лица, имеющие концентрацию анти-НВs антител <10 м-МЕ/мл после первичной серии вакцинации, должны быть ревакцинированы. Введение 3-х дополнительных доз вакцины и последующее за ним тестирование на наличие анти-НВs антител через 1-2 месяца после третьей дозы обычно более практично, чем серологическое тестирование после первой дозы вакцины. Любой, кто не отреагировал на ревакцинацию, должен быть протестирован на НВsAg¹¹.

Постконтактная профилактика и пассивная иммунизация

После высокой вероятности контакта с вирусом временный иммунитет может быть получен путем немедленного введения иммуноглобулина, содержащего антитела к ВГВ (ИГГВ). Профилактика с использованием ИГГВ в сочетании с вакцинацией против гепатита В может принести дополнительную пользу для: (i) новорожденных, чьи матери НВsAg-позитивны, особенно если они еще и НВеAg-позитивны; (ii) лиц, чья кожа или слизистые оболочки находились под воздействием НВsAg-позитивной крови или биологических жидкостей организма; (iii) непривитых лиц, которые имели сексуальный контакт с НВsAg-позитивным лицом; и (iv) пациентов, которые нуждаются в защите от рецидивирующей инфекции ВГВ после трансплантации печени^{2,5}. Как правило, ИГГВ следует использовать как дополнение к вакцине против гепатита В. ИГГВ, похоже, не оказывает подавляющего действия на активное образование анти-НВs антител после одновременного введения с вакциной против гепатита В¹¹⁴. Среди младенцев, рожденных НВsAg-позитивными матерями, была продемонстрирована улучшенная защита против перинатального инфицирования ВГВ в случае введения при рождении вакцины против гепатита В и ИГГВ, по сравнению с теми, которым была введена только вакцина против гепатита В¹¹⁵. У доношенных детей, родившихся от матерей, позитивных в отношении НВsAg и негативных в отношении НВеAg, защита от приобретенной перинатальной инфекции может и не оказаться значительно повышенной в результате дополнительного введения ИГГВ в пределах 24 часов после введения вакцины против гепатита В⁵. Ввиду опасений, связанных с поставками, безопасностью и стоимостью, использование ИГГВ может оказаться неосуществимым при многих обстоятельствах¹¹⁶.

¹¹² Guidelines on hepatitis B and C testing. World Health Organization, Geneva, 2016. Доступно на <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/251330/1/WHO-HIV-2016.23-eng.pdf?ua=1>, доступно с мая 2017.

¹¹³ European Consensus Group on Hepatitis B Immunity. Are booster immunisations needed for lifelong hepatitis B immunity? Lancet. 2000;355:561–565.

¹¹⁴ Beasley RP et al. Prevention of perinatally transmitted hepatitis B virus infections with hepatitis B immune globulin and hepatitis B vaccine. Lancet. 1983;2:1099–1102.

¹¹⁵ Lee C et al. Hepatitis B immunisation for newborn infants of hepatitis B surface antigen-positive mothers. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2006;(2):CD004790.

¹¹⁶ См. № 23, 2009, стр. 220–236.

Экономическая эффективность

Систематизированный обзор¹¹⁷ был предпринят для оценки данных экономической эффективности вакцины против гепатита В в странах с низким и средним уровнями доходов населения. С момента внедрения вакцины в 18 из 19 исследований, которые изучали экономическую эффективность вакцинации против гепатита В, был сделан вывод, что она экономически эффективна или дает экономию средств при использовании пороговых показателей валового внутреннего продукта (ВВП) на душу населения. Из 6 исследований, изучающих вакцинацию против гепатита В при рождении, в 5 было показано, что она была экономически эффективна или давала экономию средств, независимо от эндемичности ВГВ. Ключевыми факторами, влияющими на результат, были цена вакцины, пораженность HBsAg, уровень скидок на цену, составляющая стоимости, показатель потери вакцины и действенность вакцины¹¹⁸.

В нескольких территориях с низкой эндемичностью экономические данные, позволяющие сделать рациональный выбор между выборочной и плановой вакцинацией, могут оставаться неубедительными на из-за высокой стоимости вакцины в конце 1990-х годов^{118,119,120}. Другие данные дают основание полагать, что плановая вакцинация групп взрослых лиц высокого риска в таких условиях как тюрьмы, клиники для лиц с заболеваниями, передаваемыми половым путем, центры для лечения наркозависимости и программы обмена игл может давать экономию¹²¹. Тройная стратегия элиминации передачи от матери ребенку ВИЧ-инфекции, гепатита В и сифилиса, которая в настоящий момент реализуется в Западно-Тихоокеанском регионе ВОЗ, повышает экономическую эффективность вакцинации против гепатита В¹²².

Позиция ВОЗ

ВОЗ признает важность гепатоцеллюлярного рака и других заболеваний, ассоциируемых с ВГВ, как глобальной проблемы здравоохранения, и напоминает о своей рекомендации о том, что вакцинация против гепатита В должна быть включена в национальные программы иммунизации. Комплексный подход по элиминации передачи ВГВ должен иметь дело с предотвращением вертикальной передачи инфекции и передачи на протяжении детства, а также профилактикой инфекции среди подростков и взрослых.

Вакцинация против гепатита В всех детей рекомендуется в глобальном контексте. Охват всех детей по крайней мере 3-мя дозами вакцины должен быть стандартом для всех национальных программ иммунизации. Важным является включение во все национальные программы дозы моновалентной вакцины против гепатита В для введения при рождении.

Национальные стратегии в отношении профилактики перинатальной передачи инфекции должны обеспечить высокий и своевременный охват дозой вакцины, вводимой при рождении, при сочетании укрепленной службы охраны здоровья матери и ребенка и наличия опытных медицинских работников для введения вакцины, и обновленных стратегий по проведению вакцинации на выезде для введения вакцины при рождении младенцев в домашних условиях.

¹¹⁷ Chaikunapruk N et al. Hepatitis B vaccination: an updated systematic review of economic evaluations in low and middle income countries. Доступно на http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/october/8_Hep_B_economic_evaluation_LMIC.pdf?ua=1, доступно с апреля 2017.

¹¹⁸ Margolis HS et al. Prevention of hepatitis B virus transmission by immunization. An economic analysis of current recommendations. *Journal of the American Medical Association*. 1995;274:1201–1208.

¹¹⁹ Harris A et al. An economic evaluation of universal infant vaccination against hepatitis B virus using a combination vaccine (Hib-HepB): a decision analytic approach to cost effectiveness. *Australian and New Zealand Journal of Public Health*. 2001;25:222–229.

¹²⁰ Beutels P et al. Economic evaluation of vaccination programmes: a consensus statement focusing on viral hepatitis. *Pharmacoeconomics*. 2002;20:1–7.

¹²¹ Rich JD et al. A review of the case for hepatitis B vaccination of high-risk adults. *American Journal of Medicine*. 2003;114:316–318.

¹²² Expert consultation on triple elimination of mother-to-child transmission of HIV, hepatitis B and syphilis in the western pacific. Key messages and recommendations. World Health Organization, Geneva. Доступно на http://www.wpro.who.int/hiv/documents/topics/pmtct/triple_emtct_key_messages.pdf?ua=1, доступно с июня 2017.

ВОЗ рекомендует вакцинацию против гепатита В лицам группы высокого риска среди более старших групп населения и в рамках наверстывающей кампании невакцинированных когорт, если имеются необходимые ресурсы.

Доза вакцины против гепатита В, вводимая при рождении

Поскольку перинатальная или ранняя постнатальная передача является наиболее важной причиной возникновения хронического гепатита В в глобальном контексте, все младенцы (включая детей с низкой массой тела и недоношенных детей) должны получить первую дозу вакцины как можно скорее после рождения, в идеале в пределах 24 часов. Если введение в пределах 24 часов невозможно, поздняя доза при рождении обладает определенной эффективностью. Хотя эффективность снижается со днями после рождения, через 7 дней поздняя доза при рождении все еще может быть эффективной в предотвращении горизонтальной передачи инфекции и поэтому остается полезной. ВОЗ рекомендует, чтобы все младенцы получили позднюю дозу при рождении в процессе осуществления первого контакта с соответствующим медицинским учреждением в любое время до получения следующей дозы в соответствии с календарем прививок^{123,124}.

В условиях, когда введение дозы при рождении лимитируется проблемой с доступностью хранения вакцины в соответствующем температурном режиме, хранение моновалентной вакцины против гепатита В в рамках ВХЦ и воздействие температуры окружающей среды в течение ограниченного периода времени в месте проведения прививок могут улучшить охват вакцинацией при рождении. Если политика ВХЦ в отношении моновалентной вакцины против гепатита В принята, которая заключается в использовании еще не зарегистрированной вакцины, настоятельно рекомендуется¹²⁵ в отношении ВХЦ и СТС использование вакцин, применение которых нуждается в последующем наблюдении¹²³.

Временный иммунитет может быть получен в результате введения ИГТВ для постконтактной профилактики. Профилактическое введение ИГТВ вместе с вакцинацией против гепатита В может принести дополнительную пользу для новорожденных, чьи матери HBeAg-позитивные.

Календарь прививок

За дозой при рождении должны следовать 2 или 3 дозы для завершения первичной серии. Оба следующие варианта считаются приемлемыми: (i) трехдозовый календарь прививок вакциной против гепатита В с первой дозой (моновалентной вакцины), вводимой при рождении, и со второй и третьей дозами (моновалентной или соответствующей комбинированной вакцины), вводимой в то же время, что первая и третья дозы вакцины, содержащей АКДС, или (ii) четырехдозовый календарь, при котором за моновалентной вакциной, введенной при рождении, следуют 3 дозы (моновалентной или комбинированной вакцины, обычно вводимые с другими плановыми вакцинами для младенцев; дополнительная доза не вызывает никакого вреда. Интервал между дозами должен быть не менее 4-х недель.

Нет данных, поддерживающих необходимость в бустерной дозе вакцины против гепатита В после завершения первичной серии вакцинации в рамках программ плановой иммунизации. Однако необходимо провести долгосрочные исследования по изучению

¹²³ См. № 48, 2016, стр. 561–584.

¹²⁴ Evidence to recommendations table and GRADE table, Hepatitis B vaccine birth dose. Доступно на http://who.int/immunization/policy/position_papers/hepatitis_b/evidence_recommendation_table_hepb_birth_dose.pdf, доступно с июня 2017.

¹²⁵ Immunization Practices Advisory Committee (IPAC) Statement Out of cold chain (OCC) and Controlled Temperature Chain (CTC) use of vaccines. Доступно на http://www.who.int/immunization/programmes_systems/policies_strategies/IPAC_statement_OCC_CTC_October_2016.pdf?ua=1, доступно с мая 2017.

долгосрочной защиты, вызываемой вакциной против гепатита В, и необходимости в бустерных дозах в различных подгруппах населения¹²⁶.

В случае задержки или прерывания реализации календаря прививок в отношении детей, подростков и взрослых рекомендуются 3 дозы вакцины с введением 2-й дозы как минимум через месяц после введения 1-й, а 3-я доза должна вводиться по крайней мере через 6 месяцев после первой. Если реализация календаря прививок прервана, нет необходимости вновь начинать серию вакцинации.

Наверстывающая вакцинация

В странах со средней или низкой эндемичностью значительное бремя заболевания может быть результатом острого и хронического гепатита В, приобретенного невакцинированными лицами, многие из которых могли родиться до организации детской плановой вакцинации против гепатита В. В этих странах проведение плановой иммунизации младенцев вызовет широкий коллективный иммунитет и со временем предотвратит передачу ВГВ во всех возрастных группах. Приоритетом при наверстывающей вакцинации должны быть группы населения младшего возраста, поскольку риск возникновения хронической инфекции наиболее высок в этих группах. Наверстывающая вакцинация является ограниченной во времени возможностью для профилактики и должна рассматриваться на основе имеющихся ресурсов и приоритетов. Невакцинированные лица должны получать вакцину в соответствии с календарем 0, 1 и 6 месяцев.

Взаимозаменяемость вакцин и их одновременное введение с другими

Существующие вакцины против гепатита В взаимозаменяемые в рамках программ иммунизации. Вакцины против гепатита В могут вводиться одновременно с другими вакцинами в разные места. В частности, моновалентная вакцина против гепатита В может вводиться одновременно с ОПВ и БЦЖ при рождении.

Вакцинация особых групп

Рекомендуется вакцинация группы населения высокого риска в отношении заболевания гепатитом В. В эту группу входят пациенты, часто требующие переливания крови или ее продуктов, диализа, больные диабетом, реципиенты трансплантации цельных органов, лица с хроническим заболеванием печени, включая больных гепатитом С, ВИЧ-инфицированные лица, заключенные, потребители инъекционных наркотиков, лица, имеющие бытовой и сексуальный контакты с больными хроническим гепатитом В, мужчины, занимающиеся сексом с мужчинами, лица, имеющие многочисленных сексуальных партнеров, а также медицинские работники и другие лица, которые могут подвергаться воздействию крови, ее продуктов или других потенциально инфицированных биологических жидкостей организма в процессе их работы.

Младенцы, родившиеся с весом менее 2000 граммов: Доза вакцины против гепатита В может вводиться младенцам со сниженной массой тела и недоношенным. Для таких младенцев доза при рождении не должна считаться частью первичной трехдозовой серии; три дозы стандартной первичной серии должны быть введены согласно национальному календарю прививок.

ВИЧ-позитивные и лица с ослабленным иммунитетом: Для получения оптимального иммунного ответа на вакцинацию важно, чтобы ВИЧ-позитивные лица были вакцинированы как можно раньше в отношении времени течения ВИЧ-инфекции. У лиц с ослабленным иммунитетом, включая больных с хронической почечной недостаточностью,

¹²⁶ WHO, Evidence to recommendations table and GRADE table, Need for a hepatitis B vaccine booster dose following primary immunization. Доступно на http://who.int/immunization/policy/position_papers/hepatitis_b/evidence_recommendation_gratable_hepb_duration.pdf, доступно с июня 2017.

хроническим заболеванием печени, заболеванием брюшной полости и диабетом, иммунный ответ на вакцинацию часто пониженный. Для взрослых лиц с ослабленным иммунитетом имеется вакцина против гепатита В с фосфатом алюминия и монофосфатным липидом А в качестве адъювантов.

Беременные женщины и кормящие грудью: Безопасно вводить вакцину против гепатита В беременным и кормящим грудью женщинам.

Медицинские работники и другие лица, которые могут подвергнуться воздействию вируса в процессе выполнения их профессиональных обязанностей: Вакцина против гепатита В рекомендуется всем медицинским работникам, которые не получили полную первичную серию прививок.

Путешественники: Неиммунным путешественникам вакцина против гепатита В должна вводиться в соответствии с национальным календарем прививок.

Противопоказания

Аллергия в отношении дрожжей считается противопоказанием для иммунизации вакциной против гепатита В, произведенной на основе дрожжевых клеток.

Тестирование до и после вакцинации

Плановое тестирование до и после вакцинации не рекомендуется. Там, где имеются лабораторные возможности, и тестирование до вакцинации считается экономически эффективным, серологическое тестирование может снизить число вакцинаций за счет лиц, которые уже иммунны в отношении ВГВ. Следующие группы лиц должны рассматриваться для тестирования после вакцинации: (i) лица, подвергающиеся риску воздействия ВГВ в силу выполнения их профессиональных обязанностей; (ii) младенцы, рожденные HBsAg-позитивными матерями; (iii) пациенты, постоянно подвергающиеся гемодиализу; (iv) ВИЧ-позитивные и лица с ослабленным иммунитетом; и (v) секспартнеры или пользующиеся общим инъекционным оборудованием партнеры HBsAg-позитивных лиц. Тестирование должно проводиться через 1-2 месяца после введения последней дозы из серии вакцинации, используя метод, позволяющий количественно определять уровень анти-HBs антител с определением уровня <10 м-МЕ/мл.

Мониторинг

Своевременное введение (в пределах 24 часов с момента рождения) дозы вакцины против гепатита В при рождении должно быть мерой оценки эффективности всех программ иммунизации, а системы отчетности и мониторинга должны быть укреплены, чтобы улучшить качество данных относительно введения дозы вакцины при рождении. Для тщательного мониторинга введение доз в пределах 24 часов после рождения должно регистрироваться, как «своевременно введенная доза при рождении» вакцины против гепатита В, для того чтобы дифференцировать их от доз, введенных позднее («поздно введенная доза при рождении»).

Использование оценок результата является важным для мониторинга прогресса в плане достижения целей борьбы с гепатитом В в глобальном контексте. Серологические выборочные обследования в отношении пораженности HBsAg, представляющие целевое население, будут служить первичным подходом для оценки влияния вакцинации и верификации достижения целей по борьбе с гепатитом В.