



УДК 616.36-002:614.254-097

Терешков Д.В.¹, Мицура В.М.², Воропаев Е.В.², Осипкина О.В.², Голубых Н.М.²¹ Гомельская областная инфекционная клиническая больница, Гомель, Беларусь² Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, БеларусьTereshkov D.¹, Mitsura V.², Voropaev E.², Osipkina O.², Golubyh N.²¹ Gomel Regional Infectious Clinical Hospital, Gomel, Belarus² Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Оценка иммунитета против вируса гепатита В среди медицинских работников и студентов медицинского университета

The Assessment of Immunity against Hepatitis B Virus in Healthcare Workers and Students of the Medical University

Резюме

Был изучен иммунный статус против вируса гепатита В у 344 медицинских работников и студентов 6-го курса медицинского университета. Полученные данные показали, что медицинские работники продолжают оставаться группой риска инфицирования вирусом гепатита В. Почти четверть обследованных не были вакцинированы или имели неизвестный вакцинальный статус. 44,2% всех обследованных лиц и 37,6% вакцинированных не имели защитных титров антител. Напряженность иммунитета против вируса гепатита В зависит от возраста, среди медицинских работников старше 40 лет защитный уровень антител имеют только 39,3%. С увеличением срока, прошедшего после вакцинации, увеличивалась доля лиц, не имеющих протективного иммунитета. Количество лиц без защитных титров антител через 1–9 лет и более 10 лет после вакцинации было 27,8% и 46,7% соответственно. Среди участников исследования 9,3% имеют признаки перенесенной или латентной гепатит В вирусной инфекции. **Ключевые слова:** вирус гепатита В, медицинские работники, вакцинация, иммунитет, титры антител.

Abstract

The immune status against hepatitis B virus in 344 healthcare workers and sixth year students of the medical university was studied. The obtained data showed that healthcare workers continue to be at risk group for hepatitis B virus infection. Almost a quarter of the study participants was unvaccinated or had unknown vaccination status. 44.2% of the total examined persons and 37.6% among those vaccinated had no protective immunity against hepatitis B virus. The strength of immunity against viral hepatitis B depended on the age of people, healthcare workers over 40 years had protective antibody titres only in 39.3% cases. The proportion of individuals without protective immunity against hepatitis B virus increased depending on the time since vaccination. The proportion of people without protective antibody levels in 1–9 years and more than 10 years after vaccination was 27.8% and 46.7% respectively. Of the study participants 9.3% had signs of past or occult HBV infection.

Keywords: hepatitis B virus, healthcare workers, vaccination, immunity, antibody levels.

■ ВВЕДЕНИЕ

Инфекция, вызванная вирусом гепатита В (ВГВ), является одной из важнейших проблем современного здравоохранения. Во всем мире около 2 миллиардов человек имеют маркеры перенесенной или текущей инфекции, вызванной ВГВ, а более 257 миллионов человек (3,5% мировой популяции) являются хроническими носителями поверхностного антигена ВГВ (HBsAg) с высоким риском развития цирроза печени и гепатоцеллюлярного рака [1]. Вакцинация является самым эффективным методом профилактики инфицирования ВГВ. Всемирная организация здравоохранения рекомендует поголовную иммунизацию против гепатита В при рождении. Вакцинация против гепатита В считается безопасной и предупреждает передачу ВГВ в 80–95% случаев. Однако на сегодняшний день остается ряд нерешенных вопросов при использовании вакцин против гепатита В. У части привитых детей (5–10%) отмечается слабый иммунный ответ, и они остаются восприимчивыми к инфицированию ВГВ. Пока точно не установлена длительность поствакцинального иммунитета после первичной иммунизации, а также необходимость ревакцинации у взрослых [2, 3].

Медицинские работники и студенты медицинских специальностей являются группой риска профессиональной трансмиссии ВГВ, при этом даже в некоторых развитых странах вакцинация этой категории лиц не является обязательной [4]. В Республике Беларусь вакцинопрофилактика гепатита В стала поэтапно внедряться с 1993 г. и вначале проводилась в отдельных возрастных и социальных группах населения, подверженных наибольшему риску инфицирования. С 2000 г. иммунизация против гепатита В включена в Национальный календарь профилактических прививок. Введение вакцинопрофилактики позволило к 2017 г. сократить заболеваемость населения всеми формами ВГВ-инфекции в 5,4 раза (14,93 на 100 тыс. населения), а заболеваемость острым гепатитом В в 19,5 раза, однако наблюдается устойчивая тенденция к росту хронической формы ВГВ-инфекции у взрослых [5].

Распространенность ВГВ-инфекции среди медицинского персонала в Европе варьирует от 0,6–1,2% в Польше до 2,2% в Румынии [6]. Значительно больше ВГВ-инфекция распространена у медработников в странах Азии и Африки: в Индонезии – 4,7% [7], в Танзании – 5,7% [8], в Сьерра-Леоне – 8,7% [9], а в некоторых провинциях ЮАР около 10% [10]. В Республике Беларусь за 2016–2017 гг. впервые выявлено 79 случаев различных форм ВГВ-инфекции у медицинских работников (из них 5 острого гепатита В) [11].

Оценку состояния поствакцинального иммунитета рекомендуется проводить через 1–2 месяца после введения последней дозы вакцины. Защитным считается титр антител к HBsAg (анти-HBs), превышающий 10 мМЕ/мл [12]. Доля медицинских работников и студентов-медиков, не имеющих протективного уровня анти-HBs, варьирует в разных странах от 20 до 35% [13–15]. В Республике Беларусь этот показатель несколько выше – 43% [16]. По данным российских исследователей, защитный титр анти-HBs через 5–10 лет после первичной иммунизации определялся у 75–80% медицинских работников. Также установлено, что успех вакцинации и продолжительность напряженного иммунитета зависят от возраста при начале вакцинации [17, 18]. Согласно рекомендациям Центров



по контролю и профилактике заболеваний США (CDC) медицинским работникам, прошедшим полный курс иммунизации против гепатита В, но не имеющим данных о напряженности поствакцинального иммунитета, необходимо определять уровень анти-НВs при приеме на работу. Лица с титром анти-НВs менее 10 мМЕ/мл должны получить 1–3 дополнительные дозы вакцины с последующей оценкой напряженности иммунитета. Информация об уровне анти-НВs также очень важна при необходимости определения тактики постэкспозиционной профилактики [12]. Таким образом, решение о проведении ревакцинации должно приниматься индивидуально с учетом результатов тестирования на анти-НВs.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить напряженность иммунитета против вируса гепатита В у медицинских работников и студентов 6-го курса медицинского университета.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Всего обследовано 344 человека, из них 222 сотрудника учреждения «Гомельская областная инфекционная клиническая больница» (врачи, средний и младший медицинский персонал, персонал отделения лабораторной диагностики) и 122 студента 6-го курса Гомельского государственного медицинского университета. Характеристика обследованных лиц: 299 женщин (86,9%) и 45 мужчин (13,1%) в возрасте от 20 до 70 лет, средний возраст в общей группе ($M \pm \sigma$) $34,5 \pm 13,3$ года (в группе медработников – $40,6 \pm 12,8$ года, студентов – $23,3 \pm 2,0$ года). Также 281 человек (219 медработников и 62 студента) обследован на наличие антител к сердцевинному антигену ВГВ (анти-НВs_{core} IgG).

Методом иммуноферментного анализа проводился количественный тест на уровень анти-НВs и качественный на наличие анти-НВs_{core} IgG. Использовались тест-системы «Вектор-БЕСТ» (Россия). Защитным считался уровень анти-НВs 10 мМЕ/мл и более. Уровень анти-НВs от 10 до 100 мМЕ/мл считался низким, 101–500 мМЕ/мл – средним и более 500 мМЕ/мл – высоким [18].

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакетов MS Office Excel 2010 и Statistica 10. Для оценки данных использовались: статистический критерий χ^2 или точный критерий Фишера, тест Манна – Уитни, корреляционный анализ по Спирмену. Расчет доверительных интервалов (95% ДИ) проводился с помощью откорректированного метода Вальда. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p=0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Защитный уровень анти-НВs выявлен у 192 из всех 344 обследованных, что составило 55,8% (95% ДИ 50,5–61,0). У 44,2% (95% ДИ 39,0–49,5) обследованных лиц протективный иммунитет к вирусу гепатита В отсутствовал. Из 192 обследованных с достаточным защитным титром антител низкий уровень анти-НВs (10–100 мМЕ/мл) имели 107 человек (55,7%), средний (101–500 мМЕ/мл) – 55 (28,7%) и высокий (более 500 мМЕ/мл) – 30 (15,6%).

Таблица 1

Показатели напряженности иммунитета к вирусу гепатита В среди медицинских работников и студентов 6-го курса медицинского университета в разных возрастных группах

Возраст, лет	Всего обследовано, человек	Уровень анти-НВs			
		<10 мМЕ/мл		≥10 мМЕ/мл	
		абс.	% (95% ДИ)	абс.	% (95% ДИ)
20–29	172	57	33,1 (26,5–40,5)	115	66,9 (59,5–73,5)
30–39	55	24	43,6 (31,4–56,7)	31	56,4 (43,3–68,6)
40–49	50	29	58,0 (44,2–70,6)	21	42,0 (29,4–55,8)
>50	67	42	62,7 (50,7–73,3)	25	37,3 (26,7–49,3)
Итого	344	152	44,2 (39,0–49,5)	192	55,8 (50,5–61,0)

При проведении корреляционного анализа по Спирмену выявлена обратная корреляционная связь между возрастом обследованных и уровнем анти-НВs ($r_s = -0,27$, $p < 0,001$). Обследованные лица распределены по возрастным группам: 20–29 лет, 30–39 лет, 40–49 лет, старше 50 лет. Была изучена напряженность иммунитета в указанных возрастных группах, данные представлены в табл. 1.

Наименьший удельный вес лиц, имеющих защитный уровень анти-НВs, установлен в возрастных группах 40–49 лет и старше 50 лет (42,0% и 37,3% соответственно). В связи с этим мы сравнили напряженность иммунитета в возрастных группах 20–39 лет ($n=227$) и старше 40 лет ($n=117$). В возрастной группе старше 40 лет удельный вес лиц, имеющих защитный уровень анти-НВs, был значительно ниже, чем в возрастной группе 20–39 лет, – 39,3% и 64,3% соответственно ($\chi^2=19,6$, $p < 0,001$). Медиана (нижний и верхний квартиль) титра анти-НВs у обследованных лиц до 40 лет составила 26,2 (5,8; 150,2) мМЕ/мл, а после 40 лет – 4,2 (1,9; 26,6) мМЕ/мл. Зависимость напряженности иммунитета от возраста подтверждает и средний возраст обследованных лиц с титром анти-НВs ниже 10 мМЕ/мл. Средний возраст обследованных, не имеющих защитного титра антител, был выше, чем среди лиц с достаточной напряженностью иммунитета, и составил $38,5 \pm 14,1$ и $31,3 \pm 11,7$ года соответственно ($p < 0,001$).

При изучении гендерных особенностей показателей иммунитета против вируса гепатита В установлено, что протективный уровень анти-НВs имели 33 из 45 обследованных мужчин (73,3%; 95% ДИ 58,8–84,2) и 159 из 299 женщин (53,2%; 95% ДИ 47,5–58,8) ($\chi^2=6,4$, $p=0,01$). Медиана (нижний и верхний квартиль) титра анти-НВs у мужчин составила 43,4 (9,9; 101) мМЕ/мл, у женщин – 13,1 (2,8; 84,9) мМЕ/мл. Средний возраст женщин был выше, чем возраст мужчин, и составил $35,3 \pm 13,5$ и $28,8 \pm 10,0$ года соответственно ($p=0,025$). Учитывая небольшое представительство мужчин в обследованной группе (13,1%), полученные данные требуют уточнения и дальнейших исследований на большей выборке.

Исследована частота обнаружения защитного уровня анти-НВs среди разных групп медицинского персонала и студентов 6-го курса медицинского университета, данные представлены в табл. 2.

Установлено, что значительно чаще достаточный титр анти-НВs определяется у врачей (71,4%), а у младшего медицинского персонала лишь в 26% случаев ($\chi^2=35,7$, $p < 0,001$). Частота выявления защитного



Таблица 2

Показатели уровня иммунитета к вирусу гепатита В среди разных групп медицинского персонала и студентов 6-го курса медицинского университета

Группа обследованных	Уровень анти-НВs				Титр анти-НВs, мМЕ/мл, Ме (25%; 75%)
	<10 мМЕ/мл		≥10 мМЕ/мл		
	абс.	% (95% ДИ)	абс.	% (95% ДИ)	
Врачи (n=35)	10	28,6 (16,2–45,2)	25	71,4 (54,8–83,8)	55,2 (6,8; 241,1)
Сотрудники лабораторной службы (n=38)	16	42,1 (27,8–57,8)	22	57,9 (42,2–72,2)	18,0 (2,5; 155,3)
Медицинские сестры (n=76)	31	40,8 (30,4–52,0)	45	59,2 (48,0–69,6)	19,9 (4,2; 137,3)
Младший медицинский персонал (n=73)	54	74,0 (62,8–82,7)	19	26,0 (17,3–37,2)	2,7 (1,5; 10,0)
Студенты (n=122)	41	33,6 (25,8–42,4)	81	66,4 (57,6–74,2)	24,3 (6,8; 101)
Итого (n=344)	152	44,2 (39,0–49,5)	192	55,8 (50,5–61,0)	14,2 (3,1; 97,5)

титра анти-НВs значимо различалась у студентов (66,4%) и медицинских работников всех возрастов – 50% ($\chi^2=8,6$, $p=0,003$). В то же время при сравнении частоты наличия защитного титра анти-НВs у студентов с медицинскими работниками в возрасте до 40 лет (61,3%) различий не выявлено ($\chi^2=0,6$, $p=0,43$).

В общей группе у 61 обследованного (17,7%) данные о вакцинации против гепатита В отсутствовали, несмотря на проверку данных медицинской документации и тщательный опрос. Вакцинальный статус известен у 283 человек (82,3%). Полный курс вакцинации прошли 245 обследованных лиц (71,2%), сведения о введении двух доз вакцины имели 4 человека (1,2%) и одной дозы – 14 человек (4,1%), не получали вакцину 20 человек (5,8%). Среди вакцинированных у 164 человек (62,4%) отмечен достаточный защитный уровень анти-НВs, у 99 человек (37,6%) протективный иммунитет отсутствовал. Привитые лица были разделены на две группы в зависимости от срока, прошедшего после вакцинации (1–9 лет и более 10 лет). Была изучена напряженность иммунитета к вирусу гепатита В в указанных группах, данные представлены в табл. 3.

Установлено, что через 1–9 лет после вакцинации протективный иммунитет имели 72,2% привитых, а у вакцинированных более 10 лет назад защитный уровень антител определялся лишь в 53,3% случаев ($\chi^2=10,03$, $p=0,002$). Медиана (нижний и верхний квартиль) титра анти-НВs у лиц, которые были вакцинированы менее 10 лет назад, составила 38,1 (6,8; 157,7) мМЕ/мл, у привитых более 10 лет назад – 14,7 (3,6; 90,1) мМЕ/мл. При проведении корреляционного анализа по Спирмену выявлено, что

Таблица 3

Показатели поствакцинального иммунитета в разные сроки после вакцинации

Срок после вакцинации, лет	Обследовано, человек	Уровень анти-НВs			
		<10 мМЕ/мл		≥10 мМЕ/мл	
		абс.	% (95% ДИ)	абс.	% (95% ДИ)
1–9	126	35	27,8 (20,7–36,2)	91	72,2 (63,8–79,3)
10 и более	137	64	46,7 (38,6–55,1)	73	53,3 (45,0–61,4)
Итого	263	99	37,6 (32,0–43,6)	164	62,4 (56,4–68,0)

с увеличением времени, прошедшего после вакцинации, снижается уровень анти-НВs ($r_s = -0,22$, $p < 0,001$).

У 26 человек были обнаружены анти-НВсor IgG, которые являются маркером паст-инфекции или латентного течения вирусного гепатита В, что составило 9,3% (95% ДИ 6,4–13,3) всех обследованных. В группе медработников ($n=219$) частота выявления анти-НВсor IgG составила 11%, а в группе студентов ($n=62$) – 3,2% ($p=0,045$, точный критерий Фишера). Проведено сравнение частоты выявления анти-НВсor IgG в возрастных группах 20–39 лет ($n=168$) и старше 40 лет ($n=113$). В возрастной группе старше 40 лет удельный вес лиц, имеющих анти-НВсor IgG, был значимо выше, чем в возрастной группе 20–39 лет, – 15,9% и 4,8% соответственно ($\chi^2=8,8$, $p=0,003$). Среди лиц с позитивным тестом на анти-НВсor IgG у 12 человек (46,2%) срок после проведения вакцинации составил 9 и более лет, еще 12 человек имели неизвестный прививочный статус либо были не привиты.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Почти четвертая часть медицинских работников и студентов 6-го курса медицинского университета не прививалась против гепатита В или имеет неизвестный вакцинальный статус.

Защитный уровень антител против вируса гепатита В среди медицинских работников и студентов отсутствует у 44,2% в общей группе и у 37,6% вакцинированных, что несет потенциальный риск их профессионального инфицирования. Значительно чаще достаточный титр антител определяется у врачей (71,4%), чем у младшего медицинского персонала (26%; $p < 0,001$). Частота выявления защитного титра анти-НВs значимо выше у студентов (66,4%), чем у медицинских работников со стажем (50%; $p=0,003$).

С увеличением возраста показатели напряженности иммунитета к вирусу гепатита В снижаются. В возрастной группе старше 40 лет удельный вес лиц, имеющих защитный уровень анти-НВs, значимо ниже (39,3%), чем у лиц до 40 лет (64,3%). Защитный титр антител имели 73,3% обследованных мужчин и 53,2% женщин ($p=0,01$). Уровень антител снижается с увеличением времени, прошедшего после вакцинации. У привитых 1–9 лет назад протективный иммунитет отсутствовал у 27,8%, а у вакцинированных более 10 лет назад – в 46,7% случаев ($p=0,002$).

Таким образом, для предупреждения профессионального инфицирования ВГВ необходим полный охват медицинских работников вакцинацией против вируса гепатита В со строгим соблюдением схемы иммунизации, а также индивидуальный подход к ревакцинации.

Среди обследованных медицинских работников и студентов 9,3% имеют признаки перенесенной или латентной ВГВ-инфекции.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. WHO (2017) *Global Hepatitis Report 2017*. Geneva: World Health Organization
2. Locarnini S., Hatzakis A., Chen D.S., Lok A. (2015) Strategies to control hepatitis B: Public policy, epidemiology, vaccine and drugs. *Journal of Hepatology*, vol. 62, pp. 76–86.
3. WHO (2015) *Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection*. Geneva: World Health Organization.



4. De Schryver A., Claesen B., Meheus A., van Sprundel M., François G. (2011) European survey of hepatitis B vaccination policies for healthcare workers. *European Journal of Public Health*, vol. 21 (3), pp. 338–343
5. Vysotskaya V., Volchenko A., Kolomiets N., Romanova O., Glinskaya I. (2019) Vliyanie vakcinacii na jepidemicheskij process virusnogo gepatita B v Respublike Belarus [Vaccination effect on epidemic process of viral hepatitis B in Republic of Belarus]. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*, vol. 18, no 1, pp. 26–33.
6. Tavoschi L., Mason L., Petriti U., Bunge E., Veldhuijzen I., Duffell E. (2019) Hepatitis B and C among healthcare workers and patient groups at increased risk of iatrogenic transmission in the European Union/European Economic Area. *Journal of Hospital Infection*, article in press. doi: 10.1016/j.jhin.2019.03.004
7. Muljono D.H., Wijayadi T., Sjahril R. (2018) Hepatitis B virus infection among health care workers in Indonesia. *Euroasian J Hepato-Gastroenterol.*, vol. 8, no 1, pp. 88–92.
8. Shao E.R., Mboya I.B., Gunda D.W., Ruhangisa F.G., Temu E.M., Nkwama M.L. (2018) Seroprevalence of hepatitis B virus infection and associated factors among healthcare workers in northern Tanzania. *BMC infectious diseases*, vol. 18, no 474. doi: 10.1186/s12879-018-3376-2
9. Massaquoi T.A., Burke R.M., Yang G., Lakoh S., Sevalie S., Li B. (2018) Cross sectional study of chronic hepatitis B prevalence among healthcare workers in an urban setting, Sierra Leone. *PLoS ONE*, vol. 13, no 8. doi: 10.1371/journal.pone.0201820.
10. Sondlane T.H., Mawela L., Razwiedani L.L., Selabe S.G., Lebelo R.L., Rakgole J.N. et al. (2016) High prevalence of active and occult hepatitis B virus infections in healthcare workers from two provinces of South Africa. *Vaccine*, vol. 34, pp. 3835–3839.
11. Volchenko A., Mitsura V., Zapolskaya V., Tereshkov D., Vysotskaya V., Pashkovich V., Glinskaya I. (2018) Privivochnyj status i zaboлеваemost' parenteral'nymi virusnymi gepatitami u rabotnikov organizacij zdorovoohraneniya v Respublike Belarus' v 2016–2017 gg. [Vaccination status and parenteral viral hepatitis morbidity in health care workers in the Republic of Belarus in 2016–2017]. *Sovremennye problemy infekcionnoj patologii cheloveka* (Minsk, RRPCEM, ed. L.P. Titov), vol. 11, pp. 14–18. [Electronic resource]. Available at: <http://belriem.by/about/publications/sbornik-nauchnykh-trudov> (accessed 12.02.2019)
12. CDC Guidance for evaluating health-care personnel for hepatitis B virus protection and for administering postexposure management (2013) *MMWR, Recommendation and report*. vol. 62, no 10.
13. Ivanova L., Kyoseva M., Metodiev K., Stojkova J. (2013) Serologic hepatitis B virus immunity in health care workers. *European Journal of Inflammation*, vol. 11, no 3, pp. 733–738.
14. Batra V., Goswami A., Dadhich S., Kothari D., Bhargava N. (2015) Hepatitis B immunization in healthcare workers. *Annals of Gastroenterology*, vol. 28, no 2, pp. 276–280.
15. Domínguez A., Urbiztondo L., Bayas J.M., Borrás E., Broner S., Campins M. (2017) Serological survey of hepatitis B immunity in healthcare workers in Catalonia (Spain). *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, vol. 13, no 2, pp. 435–439.
16. Krotkova E., Tsyrukunov V., Starchenko P., Kuzmich I. (2017) Voprosy optimizacii vakcinoprofilaktiki HBV-infekcii sredi detej i vzroslyh [Optimization of vaccine prophylaxis for HBV-infection among children and adults]. *Hepatology and Gastroenterology*, vol. 1, no 1, pp. 64–69.
17. Kalinina Z., Dar'ina M., Movchan K., Mamicheva O., Gagarkina I., Averina T. (2015) O postvakcinal'nom immunite prote protiv virusnogo gepatita B u medicinskih rabotnikov Sankt-Peterburga [Duration of postvaccinal immunity against hepatitis B in health care workers in St. Petersburg]. *Infektsiya i immunitet*, vol. 5, no 1, pp. 89–92.
18. Akimkin V., Semenenko T. (2017) Epidemiologicheskaja i immunologicheskaja effektivnost' vakcinacii medicinskih rabotnikov protiv gepatita B [Epidemiological and immunological efficacy of health workers vaccination against hepatitis B]. *Epidemiology & Vaccinal Prevention*, vol. 16, no 4, pp. 52–57.

Поступила/Received: 25.07.2019

Контакты/Contacts: tereshkovd@tut.by