

И.Л. Соловьева<sup>1</sup>, М.П. Костинов<sup>2,3</sup>, А.И. Кусельман<sup>1</sup>, Е.Н. Галич<sup>1</sup>, А.П. Черданцев<sup>1</sup>,  
В.Н. Борисова<sup>4</sup>, А.А. Соловьева<sup>1</sup>, В.Б. Полищук<sup>2</sup>, А.М. Костинов<sup>5</sup>,  
К.А. Закураева<sup>1</sup>, В.А. Ланков<sup>1</sup>

## ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ СПЕЦИФИЧЕСКОГО ИММУНИТЕТА ПОСЛЕ ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА В У ДЕТЕЙ С РЕКУРРЕНТНЫМИ РЕСПИРАТОРНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО Ульяновский государственный университет, г. Ульяновск; <sup>2</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», Москва; <sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» МЗ РФ; <sup>4</sup>ЗАО «Комбиотех»; <sup>5</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, РФ



Установлено, что на длительность сохранения поствакцинального иммунитета против вирусного гепатита В (ВГВ) влияют такие факторы, как срок проведения последней прививки, схема иммунизации, возраст, профессия, исходный уровень здоровья. Нередко возникают сложности при вакцинации детей с рекуррентными респираторными заболеваниями (РРЗ). Цель исследования: оценить особенности формирования специфического иммунитета после вакцинации против ВГВ у детей с РРЗ. Материалы и методы исследования: проведено сравнительное проспективное исследование по оценке уровня поствакцинального иммунитета против ВГВ в двух группах сравнения – здоровые и дети с РРЗ в возрасте от 1 года до 17 лет. Осуществляли забор крови для оценки анти-НВs и протективного уровня защиты в течение 18 месяцев от начала вакцинации. Результаты: у детей с РРЗ установлен замедленный синтез антител на введение первых доз вакцины против ВГВ. 3-е введение вакцины приводит к 100%-сероконверсии. Через 1 год после законченной вакцинации у таких детей происходит заметное снижение анти-НВs, а доля серонегативных лиц среди них достигает 40% против 10% среди здоровых лиц.

**Ключевые слова:** дети, вирусный гепатит В, заболеваемость, вакцинация, рекуррентные респираторные заболевания.

**Цит.:** И.Л. Соловьева, М.П. Костинов, А.И. Кусельман, Е.Н. Галич, А.П. Черданцев, В.Н. Борисова, А.А. Соловьева, В.Б. Полищук, А.М. Костинов, К.А. Закураева, В.А. Ланков. Особенности формирования специфического иммунитета после вакцинации против вирусного гепатита В у детей с рекуррентными респираторными заболеваниями. Педиатрия. 2018; 97 (2): 140–146.

I.L. Solovyeva<sup>1</sup>, M.P. Kostinov<sup>2,3</sup>, A.I. Kuselman<sup>1</sup>, E.N. Galich<sup>1</sup>, A.P. Cherdantsev<sup>1</sup>,  
V.N. Borisova<sup>4</sup>, A.A. Solovyeva<sup>1</sup>, V.B. Polyshuk<sup>2</sup>, A.M. Kostinov<sup>5</sup>,  
K.A. Zakuraeva<sup>1</sup>, V.A. Lankov<sup>1</sup>

## PECULIARITIES OF SPECIFIC IMMUNITY FORMATION AFTER VIRAL HEPATITIS B VACCINATION IN CHILDREN WITH RECURRENT RESPIRATORY DISEASES

<sup>1</sup>Ulyanovsk State University, Ulyanovsk; <sup>2</sup>I. I. Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera, Moscow;  
<sup>3</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; <sup>4</sup>Combiotech Company;  
<sup>5</sup>Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

### Контактная информация:

**Соловьева Ирина Леонидовна** – д.м.н., проф.  
каф. педиатрии ФГБОУ ВО Ульяновский  
государственный университет  
**Адрес:** Россия, 432002, г. Ульяновск,  
ул. Л. Толстого, 42  
**Тел.:** (842) 244-09-34; 8 (951) 096-73-23,  
**E-mail:** irsol126@mail.ru  
Статья поступила 29.05.17,  
принята к печати 30.01.18.

### Contact Information:

**Solovieva Irina Leonidovna** – MD., prof. Pediatrics  
Department of Ulyanovsk State University  
**Address:** Russia, 432002, Ulyanovsk,  
L. Tolstoy str., 42  
**Tel.:** (842) 244-09-34; 8 (951) 096-73-23,  
**E-mail:** irsol126@mail.ru  
Received on May 29, 2017,  
submitted for publication on Jan. 30, 2018.

It is known that duration of postvaccinal immunity against viral hepatitis B is influenced by such factors as time of the last vaccination, immunization schedule, age, profession, the initial health state. Often there are difficulties in vaccinating children with recurrent respiratory diseases (RRD). Objective of the research – to evaluate the peculiarities of specific immunity formation after hepatitis B vaccination in children with RRD. Study materials and methods: authors performed a comparative prospective study to assess the level of postvaccinal immunity against viral hepatitis B in two comparison groups – healthy children and children with RRD aged 1–17 years. Blood was sampled for evaluation of anti-HBs and a protective level of protection for 18 months from the start of vaccination. Results: children with RRD had a delayed synthesis of antibodies for administration of hepatitis B vaccine first doses. The 3<sup>rd</sup> vaccine administration results in 100% seroconversion. One year after complete vaccination a marked decrease in anti-HBs occurs in such children, and the proportion of seronegative individuals among them is 40% compared to 10% among healthy individuals.

**Keywords:** children, viral hepatitis B, incidence, vaccination, recurrent respiratory diseases.

**Quote:** I.L. Solovyeva, M.P. Kostinov, A.I. Kuselman, E.N. Galich, A.P. Cherdantsev, V.N. Borisova, A.A. Solovyeva, V.B. Polishchuk, A.M. Kostinov, K.A. Zakuraeva, V.A. Lankov. Peculiarities of specific immunity formation after viral hepatitis B vaccination in children with recurrent respiratory diseases. *Pediatrics*. 2018; 97 (2): 140–146.

Основная цель вакцинации против вирусного гепатита В (ВГВ) – создание активного противои инфекционного иммунитета. Уровень поствакцинальных антител (АТ) является главным и наиболее распространенным критерием, позволяющим судить о защищенности организма от этой инфекции. Накопленный опыт по использованию вакцин против ВГВ позволяет отметить их высокую иммуногенность и безопасность [1–5]. Тем не менее установлено, что при введении различных вакцин от 5 до 10% здоровых индивидуумов остаются серонегативными. В частности, известно, что интенсивность иммунного ответа на вакцинацию генетически детерминирована и во многом зависит от состояния вакцинируемого [6–8]. Кроме того установлено, что длительность сохранения поствакцинального иммунитета против ВГВ зависит от срока проведения последней прививки, схемы иммунизации, возраста, профессии, сопутствующих заболеваний [3, 4, 8–11].

На современном этапе рассматривается вопрос о необходимости введения бустерной вакцинации против ВГВ, в этом отношении высказываются разные мнения как в пользу введения бустерной дозы вакцины против ВГВ, так и против дополнительной вакцинации [11, 17–22]. Рядом авторов было показано, что продолжительность сохранения поствакцинального иммунитета до настоящего времени точно не установлена. Известно, что иммунная память как после инфекции, вызванной вирусом гепатита В, так и после вакцинации сохраняется продолжительное время, даже после исчезновения АТ к HBs-антигену. В течение 5–7 лет после адекватного курса прививок от 30 до 50% лиц утрачивают АТ. К 9–11 годам после вакцинации удельный вес лиц, утративших специфические АТ, достигает 60%. Вместе с тем установлено, что вакцинация ведет к индукции эффективной и продолжительной иммунологической памяти, которая обеспечи-

вает защиту от инфекции и после утраты АТ в течение по крайней мере 12–13 лет [23–25].

Одни из авторов рекомендуют определение титра анти-HBs-АТ у медицинских работников, детей, вакцинированных в более старшем возрасте, и проведение однократной ревакцинации в случае серонегативных результатов обследования [26].

Однако высказывается и другое мнение. Так, по данным исследований, было показано, что стойкая иммунологическая память сохранялась у большинства детей и подростков на протяжении более 10 лет после первичной вакцинации. По мнению исследователей, бустерные введения вакцины не являются необходимыми для обеспечения долговременной защиты от инфекции [27, 28].

В одном из исследований был продемонстрирован анамнестический иммунный ответ во время бустерной иммунизации у пациентов, в сыворотке которых АТ к HBs-антигену не определялись в течение 28–31 месяца до вторичного введения вакцинного препарата [29]. Несколькими группами исследователей была убедительно продемонстрирована прямо пропорциональная связь между иммуногенностью вакцин при первичной иммунизации и длительностью иммунитета, которая оценивалась по силе иммунного ответа на введение бустерных доз [30].

В настоящее время нередко регистрируются случаи несвоевременного начала вакцинации против ВГВ, обычно по желанию родителей, в ряде случаев по медицинским показаниям. У части детей имеются определенные сложности с проведением своевременной вакцинации и не всегда можно четко спрогнозировать график иммунизации, поскольку в последние годы возросло число детей, имеющих рекуррентные респираторные заболевания (РРЗ). Ранее таких детей относили в группу часто болеющих (ЧБД), но ЧБД – это не диагноз, и таких детей следует относить ко II диспансерной группе наблюдения

[12–14]. Частые заболевания у детей, как правило, сочетаются с изменениями иммунного статуса, которые могут повлиять на интенсивность и характер иммунного ответа в ходе проведения профилактических прививок [15, 16].

Цель исследования: оценить особенности формирования специфического иммунитета после вакцинации против ВГВ у детей с РРЗ.

### Материалы и методы исследования

**Дизайн исследования:** проведено сравнительное проспективное исследование.

#### Критерии включения:

- возраст от 1 года до 17 лет;
- дети на момент вакцинации не должны иметь острых, а также обострений хронических заболеваний. Проведение вакцинации планировалось проводить не ранее, чем через 1 месяц после последнего эпизода острой респираторной инфекции (ОРИ).

#### Критерии невключения:

- проводимый серологический скрининг в предвакцинальном периоде позволил исключить лиц при наличии у них HBsAg (при вакцинации от ВГВ).

**Участники исследования:** учитывая исходное состояние здоровья, все наблюдаемые дети были разделены на 2 группы. Группы наблюдения были сопоставимы, поскольку возраст детей был от 1 года до 17 лет, и также эти дети на момент обследования были не привиты против ВГВ, и у них не обнаруживались антиHBs и HBsAg.

1-я группа – здоровые дети – 64 ребенка. Дети имели нормальное физическое и нервно-психическое развитие, у них отсутствовали аллергические, хронические соматические и инфекционные заболевания. Эпизоды ОРИ у них наблюдались в среднем не чаще 1–3 раз в год. Из других заболеваний у 4 детей было выявлено плоскостопие, сколиоз; миопия слабой степени, астигматизм или спазм аккомодации – у 10, у 2 – искривление носовой перегородки и логоневроз. В анамнезе у 7 детей имелись указания на перенесенный энтероколит инфекционной этиологии, ветряную оспу – у 4, у одного – инфекционный мононуклеоз. Ранее вакцинация не проводилась по желанию родителей, которые придерживались индивидуального графика вакцинации.

2-я группа – РРЗ – 43 ребенка, у которых регистрировались частые ОРИ от 5 до 12 раз и более в год. Нередко ОРИ имели осложненное течение, поскольку патология ЛОР-органов встречалась у 37 детей, рецидивирующие бронхиты – у 21 ребенка. Перенесли острую пневмонию 11 детей. Кроме того, эти дети состояли на диспансерном учете по ряду хронических заболеваний: с хроническим тонзиллитом – 6, хроническим фарингитом – 7, хроническим пиелонефритом – 5. Часть детей из этой группы перенесли воздушно-капельные инфекции, такие как краснуха – 5, ветряная оспа – 5, инфекционный

мононуклеоз – 3, скарлатина – один, коклюш – 2. Практически каждый 5-й ребенок перенес острую кишечную инфекцию, чаще ротавирусной этиологии. Детей с РРЗ, имеющих аллергические заболевания, в данное исследование не включали. Дети данной группы начинали часто переносить ОРИ уже в первые месяцы жизни, в связи с чем вакцинация части детей этой группы была начата лишь после достижения ими 1 года.

**Условия проведения вакцинации.** Вакцинацию проводили после подписания информированного добровольного согласия на вакцинацию, на базе поликлинических отделений по месту проживания в кабинетах по иммунопрофилактике. Иммунизация против ВГВ была проведена вакциной производства ЗАО НПК «Комбиотех» (Россия). Курс вакцинации состоял из 3 доз (0,5 мл) вакцин, введенных внутримышечно по схеме 0–1–6 мес.

**Продолжительность исследования:** наблюдение осуществляли в течение 18 месяцев от начала вакцинации против ВГВ.

**Методы исследования.** Уровень анти-HBs вируса гепатита В у вакцинированных детей оценивали методом твердофазного ИФА с помощью коммерческих иммуноферментных тест-систем «Monolisa» фирмы Bio-Rad. Регистрацию результатов производили на фотометре Multiscan. В соответствии с существующими рекомендациями концентрацию АТ в образцах сывороток, равную или больше 10 мМЕ/мл, считали протективной.

Исследование HBsAg проводили иммуноферментными тест-системами «Вектоген В-HBs-антиген-стрип» («Вектор-Бест», Россия).

**Этическая экспертиза.** Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 9 от 27.10.2005). У всех родителей или представителей было получено письменное информированное согласие на участие детей в исследовании.

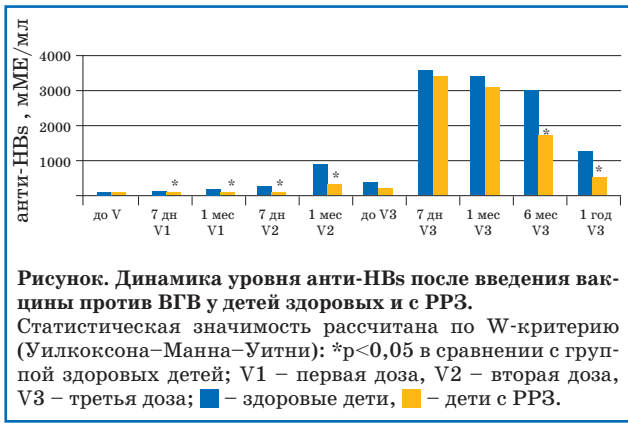
**Статистический анализ.** Полученные результаты подвергали компьютерной обработке с использованием программы Statistica Base for Windows 6, Microsoft Office Excel. Для представления свойств статистической совокупности использовали закон нормальности распределения (распределение Гаусса). Проверку нормальности распределения данных производили визуально по графикам Histograms и Normal probability plots, а также с использованием критерия Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса и критерия Шапиро–Уилка.

Проверку гипотез о равенстве двух средних производили с использованием критериев:  $\chi^2$  – критерия согласия и критерия W – Вилкоксона–Манна–Уитни. Уровень значимости выражали как  $p < 0,05$ ,  $p < 0,02$ ,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,001$ , либо конкретно указывали значения достигнутого уровня значимости.

### Результаты

Изучена напряженность уровня антиHBs к вирусу гепатита В у детей в группах сравнения: здоровые и дети с РРЗ.

Изучение уровня специфических поствакцинальных АТ у здоровых и детей с РРЗ про-



**Рисунок. Динамика уровня анти-НВs после введения вакцины против ВГВ у детей здоровых и с РРЗ.**  
 Статистическая значимость рассчитана по W-критерию (Уилкоксона–Манна–Уитни): \* $p < 0,05$  в сравнении с группой здоровых детей; V1 – первая доза, V2 – вторая доза, V3 – третья доза; ■ – здоровые дети, ■ – дети с РРЗ.

водили после каждого введения вакцины. Как видно из представленных данных (см. рисунок), у здоровых детей через 7 дней после введения первой дозы вакцины определялся защитный ( $\geq 10$  мМЕ/мл) уровень АТ ( $49,91 \pm 4,26$  мМЕ/мл), а к концу месяца он возрастал в 3 раза ( $147,49 \pm 31,08$  мМЕ/мл). Более 50% детей имели защитный уровень АТ, у 25% из них более 100 мМЕ/мл. После второй вакцинации продолжался интенсивный синтез АТ, и содержание анти-НВs через месяц достигало  $815,55 \pm 170,23$  мМЕ/мл, процент серонегативности составил 15%. Содержание АТ в значении более 100 мМЕ/мл регистрировалось в 50% случаев, в 20% – более 1000 мМЕ/мл. В дальнейшем на протяжении 5 месяцев происходило некоторое снижение концентрации циркулирующих АТ к НВsAg, но уровень их был значительно выше протективного ( $368,55 \pm 98,15$  мМЕ/мл). Третья вакцинация приводила к быстрому и значительному росту специфических АТ в среднем в 10 раз (до  $3726,31 \pm 245,13$  мМЕ/мл), при 100% сероконверсии, причем более чем у 80% – на высоком защитном уровне.

Через 6 месяцев после трехкратной вакцинации содержание АТ сохранялось практически в тех же значениях ( $2996,03 \pm 180,18$  мМЕ/мл), и 95% из них имели концентрацию АТ более 100 мМЕ/мл. Через год было отмечено снижение среднего уровня АТ в 2 раза, но их концентрация обнаружена в 75% случаев на высоком и среднем защитном уровне ( $1465,87 \pm 214,72$  мМЕ/мл). В этот период 10% здоровых детей становились серонегативными.

Дети с РРЗ (см. рисунок) на введение первой дозы вакцины отвечали низким синтезом АТ, уровень анти-НВs был ниже протективного:  $4,28 \pm 0,96$  мМЕ/мл через 7 дней и  $7,6 \pm 2,15$  мМЕ/мл – через месяц после первой вакцинации. В сравнении с группой здоровых детей анти-НВs регистрировались в значительно меньшей концентрации ( $p < 0,05$ ), а серонегативных лиц было в 2 раза больше ( $p < 0,05$ ). Всего лишь у 5,6% детей с РРЗ после первой вакцинации уровень АТ превышал протективный. Вторая вакцинация приводила к нарастанию специфических АТ до протективного уровня, но в 2 раза ниже, чем у здоровых детей:  $37,09 \pm 3,88$  мМЕ/

мл – через неделю и  $364,96 \pm 46,17$  мМЕ/мл – к концу месяца ( $p < 0,05$ ). Через 7 дней после второй вакцинации у детей с РРЗ процент серонегативности составлял 64,7%, но уже через 1 месяц происходило значительное уменьшение процента серонегативных лиц в данной группе. Уровень АТ повысился до протективного уровня, но был в 2 раза ниже, чем у здоровых детей:  $364,96 \pm 46,17$  мМЕ/мл ( $p < 0,05$ ).

Выявлено снижение содержания АТ перед третьей вакцинацией до  $196,52 \pm 23,39$  мМЕ/мл. На введенную третью дозу дети 2-й группы отвечали интенсивной выработкой АТ, в основном за счет преобладания детей с высоко защитными АТ, и концентрация АТ не отличалась от таковой у здоровых детей ( $3292 \pm 511,29$  мМЕ/мл) и в 100% случаев были на протективном уровне.

В последующем через 6 месяцев отмечалось снижение уровня АТ, составив  $1675 \pm 238,32$  мМЕ/мл. При этом 38,2% детей становились серонегативными. Тем не менее, еще половина детей имела АТ на среднем и высоком защитном уровне, а спустя 1 год после вакцинации к этой категории относились только 30% детей. Содержание АТ снижалось до  $649,43 \pm 136$  мМЕ/мл, что было значимо ниже, чем в группе здоровых детей ( $p < 0,05$ ), а серонегативных лиц в этой группе стало 40%, что достоверно выше в сравнении с группой здоровых детей ( $p < 0,05$ ).

### Обсуждение

Таким образом, результаты проведенного исследования показывают, что вакцинация против ВГВ среди детей с РРЗ не приводит к продукции специфических АТ аналогично здоровым детям. Для них характерен замедленный синтез специфических АТ и в более низких значениях, чем у здоровых детей. Хотя после введения третьей дозы препарата у всех регистрируется защитный уровень АТ, в последующем через 1 год у 40% не удается обнаружить их в протективных значениях. Нарушение синтеза АТ и длительность их сохранения, вероятно, связаны с наличием изменения в иммунном статусе таких пациентов, на что указывают и другие авторы [15, 16, 18, 31–33]. Нам не представляется возможным доказать, а только предположить, что дети с низкими уровнями АТ к вирусу гепатита В составляют группу риска по созданию неблагоприятной эпидемической ситуации или индивидуально, при определенных обстоятельствах, к инфицированию. На данном этапе времени только рассматривается вопрос о необходимости массовой ревакцинации против ВГВ детей в подростковом возрасте с целью создания прочной иммунной прослойки, в т.ч. и формированию защитных уровней АТ у детей, оказавшихся серонегативными после завершения первичного курса прививок; а также проведении однократной ревакцинации в случае серонегативных результатов обследования после завершённой вакцинации у медицинских работников [23–26].

В настоящее время дополнительная вакцинация детей, не ответивших на первичную вакцинацию против ВГВ или с низкими значениями АТ, проводится индивидуально путем мониторинга. Такой метод применяется часто у иммунокомпрометированных пациентов, когда для достижения протективных уровней АТ проводится дополнительная доза вакцинных препаратов не только против ВГВ, но и других инфекций. Стратегия по мониторингу уровня поствакцинального иммунитета и введению бустерных доз препарата предусмотрена многими международными протоколами, например, для пациентов-кандидатов до и после трансплантации органов; больных, находящихся на гемодиализе; пациентов, получавших иммуносупрессивную терапию, после химиотерапии; больных с онкологическими заболеваниями и др. Отечественные исследователи также придерживаются такого подхода, показана эффективность бустер-доз и постоянного мониторинга иммунокомпрометированных пациентов [34–37]. Возникает вопрос, применим ли такой подход у детей из группы ЧБД, которые имеют функциональные (транзиторные) изменения в иммунном статусе и не относятся к иммунокомпрометированным с выраженными, чаще врожденными дефектами различных систем иммунитета. Хотя большинство исследователей признают рекомендации о том, что таким пациентам необходимо вводить дополнительные дозы вакцины, на практике это осуществляется очень редко. Чаще такой метод применяется у ранее привитых детей, но без защитных уровней АТ, которым предстоит оперативное вмешательство. Существуют работы отечественных исследователей по оценке длительности поствакцинального гуморального иммунитета к ВГВ у детей и подростков, а также медицинских работников (обследовано 1209 лиц), ранее привитых против данной инфекции, для обоснования целесообразности и сроков проведения ревакцинации [5]. Показано, что доля серопозитивных снижалась в динамике в зависимости от длительности поствакцинального периода с 94,1% в первые 3 года до 77,5% по истечению 7 лет и более после иммунизации. Но следует отметить, что в данном исследовании не уделялось должного внимания оценке клинического статуса обследованных лиц, среди которых могли быть пациенты с различными нарушениями в состоянии здоровья, для которых характерно снижение протективных АТ к вакциноуправляемым инфекциям [38–45]. Проведенная дополнительная (4-я доза препарата) ревакцинация детей показала 100% серопротекцию к ВГВ, у взрослых результаты ниже – 77% [5]. В аналогичной эпидемиологической работе (обследовано 8570 сывороток) также обоснована необходимость проведения бустер-вакцинации (ревакцинации) против ВГВ среди медицинских работников и лиц с хроническими заболеваниями [46]. Установлено, что через 1,5 года после завершения полного курса

вакцинации процент детей второго года жизни с защитным уровнем АТ был  $88,5 \pm 4,1\%$ , а среди медицинского персонала –  $73,7 \pm 5,8\%$ , что соответствует и нашим данным, поскольку показано, что 40% детей с РРЗ через 12 месяцев после завершённой вакцинации утрачивают защитные АТ против ВГВ. Проведенная ревакцинация через 6–8 лет способствовала сероконверсии в протективных значениях у 82,5% взрослых. Исследование уровня АТ у 559 детей в возрасте 8–10 лет, прошедших первичный курс вакцинации, показало, что через 5 лет серонегативными зарегистрированы 4%, а через 10 лет – 15% [47]. Бустер-доза привела соответственно к 99% и 100% формированию защитного уровня АТ и повышению среднегеометрического титра АТ с 114,489 до 3354 МЕ/л. Авторы предполагают, что такое значение титра АТ может способствовать защите молодых людей на длительные годы.

Кроме того, для иммунокомпрометированных детей, в т.ч. с частыми ОРИ, аллергическими заболеваниями, у которых также с течением времени отмечается утрата защитных уровней АТ, применим другой метод по сочетанию вакцинации с назначением одного из иммунокорригирующих препаратов. Сопровождение вакцинации применением иммунокорректора способствует интенсификации механизма синтеза АТ не только в защитных значениях, но и в более короткие сроки после введения вакцины, является временной профилактикой присоединения рекуррентных заболеваний в поствакцинальном периоде, а также улучшает клиническую картину сопутствующего заболевания [48–55].

Проведенное исследование и полученные результаты указывают на необходимость дополнительного изучения вопроса о целесообразности ревакцинации против ВГВ для пациентов, оказавшихся серонегативными после завершения полного курса вакцинации. Вполне разумно, что мониторинг поствакцинального иммунитета будет являться аргументом в пользу индивидуального подхода к проведению вакцинации, тем более что будущее медицины состоит в ее персонализации, которая будет опираться на иммунологический паспорт каждого человека.

### Заключение

Особенностью иммунологического ответа на вакцинацию детей против ВГВ с РРЗ в отличие от здоровых являются низкий ответ на иммунизацию и больший процент серонегативных лиц через 1 год после завершения вакцинации. Целесообразно данной когорте пациентов проводить мониторинг уровней АТ через 1 год после завершения курса вакцинации, и при необходимости при снижении уровня антиНВs ниже защитного введение дополнительной дозы вакцины против ВГВ.

*Конфликт интересов:* авторы подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования и конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

1. Кусельман А.И., Соловьева И.Л., Костинов М.П., Калманова В.П. Эффективность отечественных вакцин в профилактике вирусного гепатита В. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2005; 1: 100–105.
2. Соловьева И.Л., Микава Е.И., Кусельман А.И., Калманова В.П., Костинов М.П. Особенности вакцинации от гепатита В детей, инфицированных вирусами простого герпеса. Аллергология и иммунология. 2005; 6 (2): 155–158.
3. Кулакова Н.А., Костинов М.П., Магаршак О.О., Борисова В.Н., Полищук В.Б. Иммунизация больных с хронической обструктивной болезнью легких вакцинами «Бубо-М» и гепатит В. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2010; 4: 27–31.
4. Костинов М.П., Чикина Е.Ю., Кулакова Н.А., Борисова В.Н., Магаршак О.О. Эффективность вакцинации против гепатита В у больных хронической обструктивной болезнью легких и возможности коррекции иммунного ответа. Вопросы вирусологии. 2015; 60 (6): 9–14.
5. Шульгина Н.И., Стасенко В.Л. Оценка длительности и напряженности поствакцинального гуморального иммунитета к гепатиту В у лиц декретированных групп. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2011; 1: 68–73.
6. Шульгина Н.И. Вакцинопрофилактика вирусного гепатита В на современном этапе: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Омск, 2012: 24.
7. Шагинян В.Р., Гурал А.Л., Сергеева Т.А., Максименко Е.В., Мышко О.В., Садкова А.Б. Иммунологическая и эпидемиологическая эффективность вакцинации против гепатита В: результаты многоцентрового исследования. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2013; 4: 20–26.
8. Вакцинация против гепатита В, гриппа и краснухи взрослых пациентов с хроническими заболеваниями. М.П. Костинов, В.В. Зверев, ред. М.: МДВ, 2009.
9. Полищук В.Б., Магаршак О.О., Рыжов А.А., Костинов М.П., Мержова З.М., Карчевская Н.А. Состояние иммунитета к вирусу гепатита В у пациентов, нуждающихся в трансплантации легких. XVIII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». М., 2011: 110.
10. Афиногенова В.П., Костинов М.П. Вакцинация против гепатита В пациентов, страдающих хроническими заболеваниями печени и хроническими вирусными гепатитами. Лечащий врач. 2011; 2: 66–68.
11. Асратян А.А., Соловьев Д.В., Мусина Е.Е., Гармаш Ю.Ю., Родина О.В., Заровная Л.А., Казарян С.М., Литвинов В.И. Изучение поствакцинального иммунитета против гепатита В у медицинского персонала противотуберкулезного стационара. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2012; 2: 20–24.
12. Руководство по амбулаторно-поликлинической педиатрии. А.А. Баранов, ред. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.
13. Захарова И.Н., Торжжоева Л.Б., Заплатников А.Л., Коровина Н.А., Малиновская В.В., Чеботарева Т.А., Глухарева Н.С., Курбанова Х.И., Короид Н.В., Выжлова Е.Н. Модифицированная интерферонотерапия острых респираторных инфекций у детей раннего возраста: патогенетическое обоснование и эффективность. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2011; 3: 49–54.
14. Чеботарева Т.А., Мазанкова Л.Н., Чебуркин А.А., Захарова И.Н., Заплатников А.Л., Коровина Н.А., Выжлова Е.Н. Дети с рекуррентными инфекциями респираторного тракта: модифицированная интерферонотерапия острых респираторных инфекций. Лечащий врач. 2012; 6: 20–23.
15. Иммуномодуляторы и вакцинация. М.П. Костинов, И.Л. Соловьева, ред. М.: 4Мпресс, 2013.
16. Соловьева И.Л., Лежень Е.М., Кусельман А.И., Костинов М.П., Муканова Д.С., Крашенинникова Е.Ю. Вакцинация часто болеющих детей отечественной паротитно-коревой вакциной. Ульяновский медико-биологический журнал. 2013; 2: 20–25.
17. Van Damme P, Moiseeva A, Marichev I, Kervyn AD, Booy R, Kuriyakose S, Brockway A, Ng SP, Leyssen M, Jacquet JM. Five years follow-up following two or three doses of a hepatitis B vaccine in adolescents aged 11–15 years: a randomised controlled study. BMC Infectious Diseases. 2010; 20 (10): 357.
18. Aghakhani A, Banifazl M, Izadi N, McFarland W, Sofian M, Khadem-Sadegh A, Pournasiri Z, Foroughi M, Eslamifar A, Ramezani A. Persistence of antibody to hepatitis B surface antigen among vaccinated children in a low hepatitis B virus endemic area. World J. Pediatr. 2011; 7 (4): 358–360.
19. Stroffolini T, Guadagnino V, Caroleo B, De Sarro G, Foca A, Liberto MC, Giacotti A, Barreca GS, Marascio N, Lombardo FL, Staltari O. Long-term immunogenicity of hepatitis B vaccination in children and adolescents in a southern Italian town. Infection. 2012; 40 (3): 299–302.
20. Shahmoradi S, Yahyapour Y, Mahmoodi M, Alavian SM, Fazeli Z, Jazayeri SM. High prevalence of occult hepatitis B virus infection in children born to HBsAg-positive mothers despite prophylaxis with hepatitis B vaccination and HBIG. J. Hepatol. 2012; 57: 515–521.
21. Chu JJ, Wörmann T, Popp J, Pätzelt G, Akmatov MK, Krämer A, Reintjes R. Changing epidemiology of Hepatitis B and migration – a comparison of six Northern and North-Western European countries. Eur. J. Public. Health. 2012; 23 (4): 642–647.
22. Зверев В.В., Бекзентеев Р.Р. Вакцинация против вирусного гепатита В: природа и длительность формирования иммунитета. Вакцинация. 2001; 3 (15): 18–21.
23. Бруко Н.И. Критерии оценки эффективности вакцинации. Лечащий врач. 2006; 3 (1).
24. Banatvala J, Van Damme P, Ochen S. Lifelong protection against hepatitis B: the role of vaccine immunogenicity in immune memory. Vaccine. 2001; 19: 877–885.
25. Шульгина Н.И. Оценка длительности и напряженности поствакцинального гуморального иммунитета медицинских работников Новосибирской области, привитых против гепатита В. Молодой ученый. 2010; 12 (2): 165–170.
26. Healthcare Workers May Need HBV Boosters as Titers Drop. The Liver Meeting 2012: American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) 63<sup>rd</sup> Annual Meeting. Abstract 905. Presented November 11, 2012.
27. Kao JH, Chen DS. Hepatitis B vaccination: to boost or not to boost? Lancet. 2005; 366: 1337–1338.
28. Zanetti AR, Mariano A, Romano L, D'Amelio R, Chironna M, Coppola RC, Cuccia M, Mangione R, Marrone F, Negrone FS, Parlato A, Zamparo E, Zotti C, Stroffolini T, Mele A. Long-term immunogenicity of hepatitis B vaccination and policy for booster: an Italian multicentre study. Lancet. 2005; 366: 1379–1384.
29. Jilg W, Schmidt M, Deinhardt F. Hepatitis B vaccination: strategy for booster doses in high-risk population groups. Progress in Hepatitis B Immunization. France. 1990: 419–427.
30. West DJ, Calandra GB. Vaccine induced immunologic memory for hepatitis B surface antigen: implications for policy on booster vaccination. Vaccine. 1996; 14 (11): 1019–1027.
31. Соловьева И.Л., Костинов М.П., Кусельман А.И., Микава Е.И., Борисова В.Н., Калманова В.П., Даниловский Н.М., Леготина Е.В., Ерешенко А.Н. Напряженность специфического иммунитета у детей с аллергическими заболеваниями при вакцинации против гепатита В. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2005; 20 (1): 28–30.
32. Рулева А.А., Харит С.М., Начарова Е.П., Фридман И.В. Эффективность и безопасность применения пидотимода у детей групп риска на фоне вакцинации. Педиатрическая фармакология. 2013; 10 (1): 70–73.
33. Фридман И.В., Харит С.М., Черняева Т.В., Начарова Е.П., Голева О.В. Применение Виферона при вакцинации дивакциной против кори и эпидемического паротита часто болеющих детей. Лечение и профилактика. 2013; 4: 13–16.
34. Полищук В.Б., Рыжов А.А., Костинов М.П., Магаршак О.О., Шмйтко А.Д., Лукачев И.В., Васильева Г.В., Благовидов Д.А., Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Карчевская Н.А. Состояние противокоревой иммунности у пациентов листа ожидания трансплантации легких. Журнал эпидемиологии, микробиологии и иммунологии. 2016; 4: 55–60.
35. Шамшева О.В. Особенности вакцинации детей с хроническими заболеваниями: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2001: 38.
36. Вакцины и вакцинация: Национальное руководство. Краткое изд. В.В. Зверев, Р.М. Хаитов, ред. М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2014: 640.
37. Аллергология и иммунология: Национальное руководство. Р.М. Хаитов, Н.И. Ильина, ред. М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2014: 656.
38. Костинов М.П. Клинико-иммунологические особенности вакцинации АКДС-М и АДС-М препаратами детей с аллергическими заболеваниями: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 1993: 47.
39. Костинов М.П., Малеев В.В. Ниб-инфекция: вопросы вакцинопрофилактики. М.: «Медицина для всех», 1998: 78.
40. Рыжов А.А., Костинов М.П., Магаршак О.О. Применение вакцин против пневмококковой и гемофильной типа b инфекций у лиц с хронической патологией. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2004; 6 (19): 24–27.
41. Васильева Г.В., Костинов М.П., Лыскина Г.А.,

Магаршак О.О., Слатинова О.В. Поствакцинальный противодифтерийный и противостолбнячный иммунитет у больных с системными заболеваниями соединительной ткани. Журнал эпидемиологии, микробиологии и иммунологии. 2004; 5: 98–101.

42. Соловьева И.Л., Костинов М.П., Кусельман А.И. Особенности вакцинации детей с измененным преморбидным фоном против гепатита В, кори, эпидемического паротита. Ульяновск: УлГУ, 2006: 296.

43. Костинов М.П. Вакцинация детей с нарушенным состоянием здоровья: практическое руководство для врачей. 4-е изд. М.: «Медицина для всех», 2013: 432.

44. Костинов М.П., Чучалин А.Г., Чебыкина А.В. Поствакцинальный иммунитет к гриппу у впервые и повторно вакцинированных больных с бронхолегочной патологией. Иммунология. 2011; 32 (6): 306–310.

45. Сафьянова Т.В., Орлов В.И., Лукьяненко Н.В. Состояние иммунитета против гепатита В у пациентов отделения хронического диализа ГУЗ «Краевая клиническая больница». Эпидемиология. 2017; 4 (17): 36–38.

46. Патлусова В.В. Характеристика напряженности и стойкости поствакцинального иммунитета и оценка эффективности массовой вакцинации против гепатита В в разных группах населения: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2008: 28.

47. Glica V, De Serres G, Boulianne N, De Wals P, Murphy D, Trudeau G, Masse R, Duval B. Antibody kinetics among 8–10 years old respondents to hepatitis B vaccination in a low endemic country and the effect of a booster dose given 5 or 10 years later. Vaccine. 2009; 27 (43): 6048–6053. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.07.100>

48. Иммунокоррекция в педиатрии: практическое руководство для врачей. М.П. Костинов, ред. М.: «Медицина для всех», 1997: 111.

49. Клинико-иммунологическая эффективность иммунобиологических препаратов: Справочник. М.П. Костинов, Н.А. Озерец-ковский, ред. М.: «Миклош», 2004: 256.

50. Соловьева И.Л., Костинов М.П., Кусельман А.И., Микава Е.И. Способ вакцинации против гепатита «В» детей со сниженной иммунореактивностью. Патент на изобретение № 2294213. 2007: 5.

51. Соловьева И.Л., Кусельман А.И., Костинов М.П., Анохина Е.В. Применение иммуномодулирующих препаратов в подготовке детей к вакцинации. Аллергология и иммунология. 2007; 8 (2): 206–208.

52. Костинов М.П., Тарасова А.А. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции и гриппа при аутоиммунных заболеваниях. М.: МДВ, 2009: 252.

53. Афиногенова В.П., Лукачев И.В., Костинов М.П. Иммунотерапия: механизм действия и клиническое применение иммунокорректирующих препаратов. Лечащий врач. 2010; 4: 9.

54. Вакцины нового поколения в профилактике инфекционных заболеваний. М.П. Костинов, В.Ф. Лавров, ред. 2-е изд. М.: МДВ, 2010: 192.

55. Протасов А.Д., Тезиков Ю.В., Костинов М.П., Липатов И.С., Магаршак О.О., Рыжов А.А. Сочетанное применение вакцинации и иммунопрепарата в достижении длительной клинической ремиссии хронической ВПЧ-инфекции, проявляющейся остроконечными кондиломами аногенитальной области. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2016; 15 (3): 60–65.

© Коллектив авторов, 2017

DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-2-146-150  
<https://doi.org/10.24110/0031-403X-2018-97-2-146-150>

Ю.А. Козьянова<sup>1</sup>, Т.В. Сафьянова<sup>1</sup>, Ю.В. Чеганова<sup>2</sup>

## ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПНЕВМОКОККОВОЙ КОНЪЮГИРОВАННОЙ ВАКЦИНЫ В ЗАКРЫТОМ ДЕТСКОМ КОЛЛЕКТИВЕ г. БАРНАУЛА

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» МЗ РФ,  
<sup>2</sup>КГБУЗ «Дом ребенка специализированный», г. Барнаул, РФ



По результатам многочисленных исследований высокий показатель общей заболеваемости детей первых лет жизни, находящихся в закрытых коллективах, зачастую связан с пневмококковой инфекцией (ПИ). Пневмококк вызывает до 25% бронхитов, до 30% случаев острых респираторных инфекций, до 40% синуситов, до 60% острых средних отитов и до 70–80% внебольничных пневмоний. Цель исследования: оценить клинико-эпидемиологическую эффективность иммунизации против ПИ на примере закрытого детского коллектива г. Барнаула. Материалы и методы исследования: в данном исследовании был проведен ретроспективный анализ заболеваемости детей-воспитанников специализированного Дома ребенка г. Барнаула до и после вакцинации. В данном коллективе в 2012 г. было проведено расширение иммунопрофилактики, в спектр которой добавили вакцину против ПИ. Результаты исследования показали достоверный положительный эффект вакцинации против ПИ благодаря снижению удельного веса болезней органов дыхания в детском коллективе на фоне иммунопрофилактики в 5,8 раза. Заключение: вакцинация против ПИ достоверно снижает частоту острых респираторных заболеваний в закрытом детском коллективе – Доме ребенка и является эффективным

### Контактная информация:

Козьянова Юлия Анатольевна – асп. каф. эпидемиологии, микробиологии и вирусологии Алтайского государственного медицинского университета МЗ РФ  
Адрес: Россия, 656056, Алтайский край, г. Барнаул, ул. Папанинцев, 126  
Тел.: (3852) 56-69-24, E-mail: ykozyanova@yandex.ru  
Статья поступила 23.11.17, принята к печати 30.01.18.

### Contact Information:

Kozyanova Yuliya Anatolievna – graduate student of Epidemiology, Microbiology and Virology Department, Altai State Medical University  
Address: Russia, 656056, Altai Krai Barnaul, Papanintsev str., 126  
Tel.: (3852) 56-69-24, E-mail: ykozyanova@yandex.ru  
Received on Nov. 23, 2017, submitted for publication on Jan. 30, 2018.