

# Особенности формирования специфического иммунитета после вакцинации против вирусного гепатита В у детей и лиц молодого возраста

Е. О. Кочетова<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0003-1657-6429, katerina.v1@mail.ru

О. В. Шамшева<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0002-6033-6695, h-infection@mail.ru

И. В. Полеско<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0002-6041-717X, irinapolesko@yandex.ru

А. В. Семененко<sup>3</sup>, ORCID: 0000 0001 7027 3547, entronix@gmail.com

О. А. Майорова<sup>4</sup>, ORCID: 0000-0002-8589-7122, olgamai@mail.ru

В. В. Белякова<sup>4, 5</sup>, ORCID: 0000-0001-8954-1281, BelyakovaVV@zdrav.mos.ru

В. В. Горев<sup>6</sup>, ORCID: 0000-0001-8272-3648, vvaler@inbox.ru

<sup>1</sup> Государственное бюджетное учреждение города Москвы Станция скорой и неотложной медицинской помощи имени А. С. Пучкова Департамента здравоохранения города Москвы; 129090, Россия, Москва, 1-й Контельский переулок, 3, стр. 1

<sup>2</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Российской национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1

<sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н. Ф. Гамалеи Министерства здравоохранения Российской Федерации; 123098, Россия, Москва, ул. Гамалеи, 18

<sup>4</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы Центр крови имени О. К. Гаврилова Департамента здравоохранения города Москвы; 125284, Россия, Москва, ул. Поликарпова, 14, стр. 1

<sup>5</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

<sup>6</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы; 119049, Россия, Москва, 4-й Добрынинский переулок, 1/9

**Резюме.** Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, в мире насчитывается около 300 миллионов человек с хроническим гепатитом В, при этом ежегодно происходит около 1,5 миллиона новых случаев инфицирования. В Российской Федерации, начиная с нового столетия, отмечается постепенное снижение уровня заболеваемости острым гепатитом В, сохраняющим статус социально значимой вирусной инфекции. Вакцинация против гепатита В была включена в Национальный календарь профилактических прививок в декабре 1997 г. Приказом Минздрава РФ № 375, что в дальнейшем (в сентябре 1998 г.) было закреплено в Федеральном законе «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней». В настоящее время основным показателем защищенности организма от инфицирования вирусом гепатита В после проведения иммунопрофилактики является уровень поствакцинальных антител класса IgG к HBsAg (анти-HBs), который можно определить с помощью серологических тестов. Представлены результаты исследования напряженности поствакцинального иммунитета против гепатита В у детей и лиц молодого возраста, вакцинированных на первом году жизни рекомбинантной монокомпонентной вакциной против гепатита В по стандартной схеме. Установлен высокий удельный вес детей (85,5%), имеющих показатели анти-HBs на низком (10-100 мМЕ/мл) или практически неопределяемом (ниже 10 мМЕ/мл) уровнях. Полученные результаты коррелируют с высоким удельным весом детей с отягощенным преморбидным фоном (87,1%) и, вероятно, наличием иммунодефицитных состояний. Среди лиц молодого возраста доля серонегативных составила 43,2%, а в сочетании с имеющимися антитела на низком уровне – 82,8% от общего числа обследованных. Таким образом, в связи со слабым ответом на рекомбинантную вакцину против гепатита В и высокой медико-социальной значимостью данной инфекции в настоящее время разрабатываются различные подходы к усилению эффективности вакцинации: введение

бустерной дозы, изменения схемы вакцинации; коррекция функций иммунной системы для восстановления адекватного реагирования на вакцинныепрепараты, применение различных адьювантов, в том числе рекомбинантных интерферонов.

**Ключевые слова:** гепатит В, инфекция, вакцинация, группы риска, дети, рекомбинантные интерфероны.

**Для цитирования:** Кочетова Е. О., Шамшева О. В., Полоско И. В., Семененко А. В., Майорова О. А., Белякова В. В., Горев В. В.

**Особенности формирования специфического иммунитета после вакцинации против вирусного гепатита В у детей и лиц молодого возраста // Лечащий Врач. 2023; 6 (26): 7-14. DOI: 10.51793/OS.2023.26.6.001**

## Features of the formation of specific immunity after vaccination against viral hepatitis B in children and young people

Ekaterina O. Kochetova<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0003-1657-6429, katerina.v1@mail.ru

Olga V. Shamsheva<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0002-6033-6695, h-infection@mail.ru

Irina V. Polesko<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0002-6041-717X, irinapolesko@yandex.ru

Anatoliy V. Semenenko<sup>3</sup>, ORCID: 0000 0001 7027 3547, entronix@gmail.com

Olga A. Maiorova<sup>4</sup>, ORCID: 0000-0002-8589-7122, olgamai@mail.ru

Vera V. Belyakova<sup>4, 5</sup>, ORCID: 0000-0001-8954-1281, BelyakovaVV@zdrav.mos.ru

Valeriy V. Gorev<sup>6</sup>, ORCID: 0000-0001-8272-3648, vvaler@inbox.ru

**1 State Budgetary Institution of the City of Moscow A. S. Puchkov Ambulance and Emergency Medical Care Station of the Moscow Department of Health; 3 b. 1 1st Koptelsky Lane, Moscow, 129090, Russia**

**2 Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia**

**3 Federal State Budgetary Institution Gamaleya National Research Center for Epidemiology and Microbiology of the Ministry of Health of the Russian Federation; 18 Gamalei str., Moscow, 123098, Russia**

**4 State Budgetary Healthcare Institution of the City of Moscow O. K. Gavrilov Blood Center of the Department of Health of the City of Moscow; 14 b. 1 Polikarpova str., Moscow, 125284, Russia**

**5 Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2/1, p. 1 Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russia**

**6 State Budgetary Healthcare Institution of the City of Moscow Morozovskaya Children's City Clinical Hospital of the Department of Health of the City of Moscow; 1/9 4th Dobryninsky Lane, Moscow, 119049, Russia**

**Abstract.** According to the World Health Organization, there are about 300 million people worldwide living with chronic hepatitis B, with about 1.5 million new infections occurring each year. In the Russian Federation, starting from the new century, there has been a gradual decrease in the incidence of acute hepatitis B, which retains the status of a socially significant viral infection. Vaccination against hepatitis B was included in the National Immunization Schedule in December 1997. by order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 375, which was later (in September 1998) enshrined in the Federal Law "On Immunoprophylaxis of Infectious Diseases". Currently, the main indicator of the body's protection against infection with the hepatitis B virus after immunoprophylaxis is the level of post-vaccination antibodies of the IgG class to HBsAg (anti-HBs), which can be determined using serological tests. The results of a study of the intensity of post-vaccination immunity against hepatitis B in children and young people vaccinated in the first year of life with a monocomponent recombinant hepatitis B vaccine are presented. A high proportion of children (85.5%) with anti-hepatitis B indicators at low (10-100 mMU/ml) or practically undetectable (below 10 mMU/ml) has been established. ml) levels. The results obtained correlate with a high proportion of children with a burdened premorbid background (87.1%) and, probably, the presence of immunodeficiency conditions. In young people, the proportion of seronegativation was 43.2%, and in combination with persons with low-level antibodies - 82.8% of the total number of examined. Thus, due to the weak response to the recombinant hepatitis B vaccine and the high medical and social significance of hepatitis B infection, various approaches are currently being developed to enhance the effectiveness of vaccination: changes in the vaccination regimen; correction of immune system functions to restore an adequate response to vaccine preparations, the use of various adjuvants, including recombinant interferons.

**Keywords:** hepatitis B, infection, vaccination, risk groups, children, recombinant interferons.

**For citation:** Kochetova E. O., Shamsheva O. V., Polesko I. V., Semenenko A. V., Maiorova O. A., Belyakova V. V., Gorev V. V. Features of the formation of specific immunity after vaccination against viral hepatitis B in children and young people // Lechaschi Vrach. 2023; 6 (26): 7-14. DOI: 10.51793/OS.2023.26.6.001

**A**ктуальность проблемы гепатита В (ГВ) обусловлена высоким уровнем заболеваемости среди различных групп населения, многообразием клинических форм и исходов, включая цирроз и первичный рак печени, значительным социально-экономическим ущербом. Согласно информации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в мире насчитывается около 300 млн человек с хроническим гепатитом В (ХГВ), при этом ежегодно происходит около 1,5 миллиона новых случаев инфицирования [1].

В РФ, начиная с нового столетия, отмечается постепенное снижение уровня заболеваемости острым гепатитом В (ОГВ), сохраняющим статус социально значимой вирусной инфекции. По данным государственного доклада «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в РФ в 2021 году» показатель заболеваемости ОГВ с 2010 по 2021 г. снизился в 7,2 раза (с 2,22 до 0,31 на 100 тыс. населения), достигнув рекордно низкого значения за все годы наблюдения. В то же время продолжает сохраняться актив-

ность эпидемического процесса ХГВ при отсутствии тенденции к снижению заболеваемости – 4,36 и 4,47 случая на 100 тыс. населения в 2020 и 2021 гг. соответственно [2]. По мнению специалистов, причиной сохраняющегося высокого уровня заболеваемости ХГВ явилось выраженное эпидемиологическое неблагополучие по заболеваемости ОГВ, имевшее место в РФ в конце прошлого – начале текущего столетий.

За последние годы получено большое количество данных, касающихся морфологии, генетики, цикла репликации вируса с помощью клонирования, секвенирования и экспрессии ДНК, выделенной из вирионов вируса гепатита В (ВГВ). Это привело к созданию безопасных и эффективных вакцин, разработке высокочувствительных и специфичных тестов для выявления поверхностного антигена вируса (HBsAg), в том числе в трансфузиологии для скрининга препаратов крови. Позднее были созданы лечебные препараты на основе интерферонов и нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы, число которых ежегодно растет. Однако наряду с этими достижениями сохраняется недостаточная эффективность профилактики и лечения ГВ, о чем свидетельствует стабилизация показателей заболеваемости ХГВ.

Вакцинация против ГВ была включена в Национальный календарь профилактических прививок (НКПП) в декабре 1997 г. Приказом Минздрава РФ № 375, что в дальнейшем (в сентябре 1998 г.) было закреплено в Федеральном законе «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней». В настоящее время основным показателем защищенности организма от инфицирования ВГВ после проведения иммунопрофилактики является уровень поствакцинальных антител класса IgG к HBsAg (анти-HBs), который можно определить с помощью серологических тестов. Наличие анти-HBs в концентрации 10 мМЕ/мл и выше через 1-3 месяца после введения последней дозы серии первичной вакцинации рассматривается в качестве маркера защитного действия вакцины [3].

Иммунопрофилактику ГВ осуществляют в двух направлениях: вакцинация новорожденных и детей раннего возраста в рамках НКПП и вакцинация лиц, не привитых в детском возрасте, прежде всего из групп повышенного риска инфицирования [4]. К последним могут быть отнесены лица молодого возраста, особенно подростки, являющиеся группой высокого социального риска в связи с употреблением психоактивных веществ, выполнением татуировок и пирсинга, ранним началом сексуальных отношений, ЛГБТ-ориентацией, что составляет наибольшую долю среди установленных причин инфицирования ВГВ [2, 5].

По данным Роспотребнадзора в 2021 г. в РФ было привито против ГВ 2,29 млн человек, в том числе 1,43 млн детей. Таким образом, охват своевременной вакцинацией детей составил 96,89%, а взрослого населения в возрасте 18-35 лет – 97,24%, 36-59 лет – 90,23%, старше 60 лет – 35,16% [2]. Несмотря на значимость и простоту организации мониторинга «документированной привитости», ее ценность весьма условна, поскольку не отражает главного результата – фактической защищенности различных возрастных и социальных групп от той или иной инфекции. В связи с этим особую значимость в условиях гетерогенности прививаемого населения приобретает слежение за состоянием популяционного и индивидуального специфического иммунитета с помощью серологического мониторинга, являющегося компонентом подсистемы информационного обеспечения системы эпидемиологического надзора за вакцинопрофилактикой [6, 7]. Кроме того, сероэпидемиологические исследования, осно-

ванные на сборе сывороток крови и оценке распространенности антител в популяции, являются мощным инструментом прогнозирования и контроля эффективности программ специфической профилактики [8, 9].

Несмотря на более чем 30-летний опыт специфической профилактики ГВ, не существует единого мнения о длительности протективного поствакцинального иммунитета. Определение причин отсутствия или выработки анти-HBs на низком уровне у прошедших полный курс вакцинации остается актуальной проблемой и в настоящее время, поскольку факторы, влияющие на формирование клеточного и гуморального звеньев иммунитета, являются частью сложного многоступенчатого процесса [10, 11].

Цель настоящего исследования – охарактеризовать состояние поствакцинального иммунитета против ГВ у детей и лиц молодого возраста, прошедших полный курс вакцинации на первом году жизни, и обосновать необходимость дифференцированного подхода к стратегии ревакцинации.

## Материалы и методы исследования

Исследование проведено на базе ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы (ДЗМ)» (Морозовская ДГКБ) и ГБУЗ «Центр крови имени О. К. Гаврилова ДЗМ» РФ, Москва.

Обследован 201 человек в возрасте 10-22 лет, вакцинированный против ГВ по стандартной схеме (0-1-6 месяцев) на первом году жизни в соответствии с НКПП (Приказ Минздрава РФ от 6 декабря 2021 г. N 1122н) в стандартной дозе (10 мкг рекомбинантного HBsAg) монокомпонентной рекомбинантной вакциной. Проведенный сбор эпидемиологического анамнеза и вакцинальный аудит путем оценки медицинской документации № 156/у-93 (сертификат о профилактических прививках) свидетельствовал об отсутствии ревакцинации против ГВ. Письменное информированное согласие было получено от всех испытуемых.

Обследованные были разделены на две группы: в первую были включены 62 ребенка в возрасте 10-17 лет 11 мес, в т. ч. с 10 до 13 лет 11 мес (n = 30) и с 14 до 17 лет 11 мес (n = 32). Все дети наблюдались в отделении микрохирургии глаза Морозовской ДГКБ с воспалительными заболеваниями или травматическим повреждением глаз. У 35 детей (56,5%) помимо офтальмологических проблем отмечались сопутствующие заболевания, в т. ч. нервной системы, органов дыхания, пищеварения, костно-мышечной системы, врожденные аномалии (пороки развития), хромосомные нарушения и др.

Во вторую группу вошли студенты различных вузов (доноры) в возрасте 18-22 лет (средний возраст – 21,0 ± 2,4; p = 0,05), всего 139 человек, из них из немедицинских вузов – 67, медицинских – 72 человека. Среди них 68 (48,9%) человек были здоровы, 71 (51,1%) имели хронические соматические заболевания. Из 201 человека, включенного в исследование (дети и взрослые), у 59 (29,3%) имел место отягощенный парентеральный анамнез, в том числе в половине случаев у детей (31/50%) и у одной пятой взрослых (28/20,1%).

Оценку напряженности поствакцинального иммунитета против ГВ (уровень анти-HBs) и наличие антител к ядерному антигену ВГВ (анти-HBcог суммарные) в сыворотке крови обследуемых проводили с помощью иммунохемилюминесцентного анализа на анализаторе ARCHITECT. Используя метод амплификации нуклеиновых кислот, определяли ДНК ВГВ с помощью классической полимеразной цепной реакции в реальном времени. Для последующего анализа результаты исследований вносили в лабораторно-информационную систему.

Статистический анализ данных выполнен с использованием пакета программ MS Office, Statistica. Описательная статистика количественных признаков представлена средними и среднеквадратическими отклонениями. Описательная статистика качественных признаков представлена абсолютными и относительными частотами. Для сравнения групп, не связанных по количественным и порядковым признакам, применялись тест Манна — Уитни и непараметрические критерии множественных сравнений.

## Результаты исследования

При обследовании 201 человека, включенного в исследование, установлено, что независимо от отягощенного преморбидного фона отсутствовали клинико-лабораторные и инструментальные признаки поражения печени; в сыворотке крови не обнаружены серологические и молекулярно-генетические маркеры (HBsAg, анти-HBсог, ДНК ВГВ), свидетельствующие о текущей или перенесенной ранее ВГВ-инфекции.

Анализ длительности поствакцинального периода показал, что минимальный период составил 9 лет, а максимальный — 21 год, что составило в среднем  $15 \pm 2,6$  года. Нарушений схем иммунизации и ревакцинации в анамнезе не установлено.

В первой группе скрининг 62 сывороток крови, полученных от детей 10-17 лет, на наличие анти-HBs позволил установить, что у 41,9% обследуемых ( $n = 26$ ) напряженность гуморального иммунитета не достигала протективного уровня ( $< 10$  мМЕ/мл). Низкие уровни антител ( $10-100$  мМЕ/мл) определялись в 43,6% ( $n = 27$ ), высокие ( $100-1000$  мМЕ/мл) — в 14,5% ( $n = 9$ ) случаев. Уровень антител, превышающий значение  $> 1000$  мМЕ/мл, не определялся ни у одного ребенка (табл. 1).

Как следует из представленных в табл. 1 данных, установлен высокий удельный вес детей (53 из 62 — 85,5%), имеющих показатели анти-HBs на низком ( $10-100$  мМЕ/мл) или практически неопределяемом (ниже  $10$  мМЕ/мл) уровне. Полученные результаты коррелируют с высоким удельным весом детей с отягощенным преморбидным фоном (54 из 62 — 87,1%) и, вероятно, наличием иммунодефицитных состояний.

При анализе результатов серологического тестирования у студентов-доноров 18-22 лет (II группа,  $n = 139$ ) оказалось, что удельный вес лиц с низким уровнем анти-HBs ( $10-100$  мМЕ/мл) составил 39,6% ( $n = 55$ ), доля лиц с высоким титром

Таблица 2  
**Уровни напряженности поствакцинального иммунитета у студентов в возрасте 18-22 лет после своевременно выполненной 3-кратной иммунизации против ГВ по стандартной схеме на первом году жизни ( $n = 139$ )**  
**[таблица составлена авторами]** / Levels of post-vaccination immunity intensity in students aged 18-22 years after timely performed 3-fold immunization against hepatitis B according to the standard scheme in the first year of life ( $n = 139$ ) [table compiled by the authors]

Уровень анти-HBs, мЕ/л	Абс. (%)	Средние значения анти-HBs	ДИ 95%
< 10	60 (43,2)	2,29 [0,89; 5,18]	0-9,109
10-100	55 (39,6)	33,65 [19,16; 52,51]	10,241-85,194
100-1000	18 (12,9)	174,66 [130,8; 317,18]	108,343-785,879
> 1000	6 (4,3)	1000 [1000; 2096,4]	1000-8544,056
Всего	139 (100,0)	14,99 [3,84; 60,7]	0-1000

антител ( $100-1000$  мМЕ/мл) равнялась 12,9% ( $n = 18$ ), с очень высоким ( $> 1000$  мМЕ/мл) — 4,3% ( $n = 6$ ) (табл. 2).

Из представленных в таблице данных следует, что доля серонегативных лиц составила 43,2% ( $n = 60$ ), а в сочетании с имеющимися антитела на низком уровне она равняется 82,8% от общего числа обследованных. Сравнительный анализ результатов серологического тестирования концентрации анти-HBs в группах учащихся вузов различного профиля показал, что доля серонегативных среди студентов медицинских вузов составила половину всех обследованных (51,4%). Это достоверно выше, чем в группе студентов немедицинских вузов (34,3%;  $p < 0,05$ ). Результаты исследования сопоставимы с данными отечественных и зарубежных авторов, которые занимались изучением напряженности поствакцинального иммунитета как среди общей популяции, так и групп повышенного риска заражения ВГВ, к которым относятся медицинские работники и студенты медицинских вузов в соответствии с характером профессиональной деятельности [3, 12-14].

Высокий удельный вес тех, у кого отсутствовали антитела среди студентов-медиков после оконченного курса иммунизации на первом году жизни, послужил основанием для введения им бустерной дозы вакцины. Выборочно у 20 из 60 серонегативных (анти-HBs  $< 10$  мМЕ/мл) студентов при добровольном информированном согласии была проведена ревакцинация рекомбинантной генно-инженерной вакциной против ГВ «Регевак» в стандартной возрастной дозе 20 мкг (1 мл). После предварительного осмотра и комплексной оценки состояния здоровья препарат вводили однократно внутримышечно в область дельтовидной мышцы. Бустерная иммунизация (ревакцинация) серонегативных студентов-доноров, в анамнезе у которых имелась документально подтвержденная трехкратная иммунизация против ГВ по стандартной схеме на первом году жизни в соответствии с НКПП, показала, что через 1 месяц высокий уровень иммунного ответа определялся в 30%, а очень высокий — в 35% случаев (3 студента) уровень анти-HBs по-прежнему определялся ниже протективных значений ( $< 10$  мМЕ/л). Однако через 3 месяца после введения бустерной дозы у двух из трех человек появились антитела на защитном уровне. Таким образом, введение дополнительной дозы иммунизирующего антигена в виде рекомбинантной вакцины привело к выработке защитного иммунного ответа в 95% случаев при полном отсутствии побочных реакций и осложнений.

Таблица 1  
**Уровни напряженности поствакцинального иммунитета у детей в возрасте 10-17 лет после своевременно выполненной 3-кратной иммунизации против ГВ по стандартной схеме на первом году жизни ( $n = 62$ )**  
**[таблица составлена авторами]** / Levels of post-vaccination immunity intensity in children aged 10-17 years after timely 3-fold immunization against hepatitis B according to the standard scheme in the first year of life ( $n = 62$ ) [table compiled by the authors]

Уровни анти-HBs	Абс. (%)	Средние значения анти-HBs	ДИ 95%
< 10 мЕ/л	26 (42,0)	2,54 [0,76; 5,3]	0-8,986
10-100 мЕ/л	27 (43,5)	29,91 [19,53; 41,27]	11,534-75,975
100-1000 мЕ/л	9 (14,5)	166,33 [129,19; 182,59]	118,004-220,912
> 1000 мЕ/л	0 (0)	—	—
Всего	62 (100,0)	15,59 [3,55; 41,7]	0,053-193,843

## Обсуждение

Проведенные исследования свидетельствуют о значительной доле серонегативных детей и лиц молодого возраста, вакцинированных против ГВ по стандартной схеме (0-1-6 месяцев) на первом году жизни в соответствии с НКПП в стандартной дозе (10 мкг HBsAg). До настоящего времени факторы, влияющие на недостаточную эффективность иммунизации, до конца неясны. Высказывается предположение, что в исходе взаимодействия макроорганизма с вакцинным препаратом особое значение имеют генетические особенности хозяина, поскольку система главного комплекса гистосовместимости HLA играет одну из ведущих ролей в генетическом контроле иммунного ответа в норме и при патологии. В значительном количестве исследований показана зависимость силы иммунного ответа от генотипа HLA, имеющего решающее значение для презентации антигена и межклеточных иммунных взаимодействий [3, 11, 15].

Следует отметить, что иммунный ответ на введение рекомбинантных вакцин против ГВ сложен и вовлекает в процесс разные звенья иммунной системы. По мнению ряда авторов, определение гуморального иммунного ответа (уровень анти-HBs) лишь косвенно отражает напряженность антиген-специфичного Т-клеточного ответа, который играет важную роль в защите от вирусных инфекций. Иммунизация стандартными дрожжевыми вакцинами, содержащими рекомбинантный HBsAg, приводит к формированию иммунного ответа по классической схеме – от антигенпрезентирующих клеток (АПК) к CD4+ Т-лимфоцитам, запускающим процесс дифференцировки ВГВ-специфичных В-лимфоцитов в плазматические клетки, продуцирующие IgG. Вслед за первичным иммунным ответом происходит селективное увеличение и дифференциация клонов ВГВ-специфичных В- и Т-клеток памяти, которые обеспечивают последующие анамнестические реакции [14-16].

Показано, что для людей со слабой выработкой анти-HBs характерен ограниченный Т-клеточный репертуар по сравнению с адекватно ответившими на иммунизацию. Немецкие ученые продемонстрировали, что только у одного из 13 нон-респондентов и у двух из 12 человек с низкими титрами анти-HBs удалось обнаружить Т-клеточный ответ с продукцией интерферона гамма (ИФН- $\gamma$ ). При этом речь идет о конкретной неспособности реагировать на HBsAg, а не о тотальной анергии, поскольку все обследованные адекватно ответили на введение столбнячного антотоксина в качестве контрольного антигена [17]. Однако из-за сложности определения клеточного компонента иммунного ответа в практической деятельности напряженность поствакцинального иммунитета к ГВ оценивают преимущественно по уровню антител к HBsAg в сыворотке крови.

Эффективность современной стратегии вакцинации против ГВ осложняют также селекция и распространение мутантных форм ВГВ, которые не выявляются тестами, основанными на иммунодетекции HBsAg и ускользают от протективного действия поствакцинального иммунитета. Некоторые мутации S-гена приводят к изменениям серологических свойств универсальной детерминанты и, как следствие, к снижению способности протективных специфических антител взаимодействовать с мутантным HBsAg [18-20].

Полученные в ходе проведенного исследования данные, свидетельствующие о снижении антител ниже протективного уровня у значительного числа детей и студентов-доноров через 10 и более лет после трехкратной вакцинации на первом году жизни, возможно, были связаны с отягощенным анамнезом и, как следствие, иммунодефицитными состояниями. Поскольку причины слабого ответа (или его отсутствия)

на рекомбинантную вакцину против ГВ являются многофакторной проблемой, то, в связи с высокой медико-социальной значимостью ВГВ-инфекции, в настоящее время разрабатываются различные подходы к усилению эффективности вакцинации. К ним относятся изменения схемы вакцинации, включая дополнительные дозы вакцины; применение различных адьювантов, различающихся по происхождению и механизму действия; коррекция функций иммунной системы для восстановления адекватного реагирования на вакцинныепреимущества и др.

Так, например, специалисты американского Центра по контролю за заболеваемостью (CDC) на основании проведенных исследований делают вывод, что увеличение дозы и кратности введения препаратов позволяет добиться повышения уровня защиты вакцинированных лиц. По мнению авторов, измененные режимы дозирования, включая удвоение стандартной дозы антигена или введение дополнительных доз, могут увеличить частоту ответных реакций у иммунокомпрометированных лиц. Однако данные о статистически достоверном повышении уровня гуморального иммунного ответа на эти альтернативные схемы вакцинации весьма ограничены [21].

Другой подход связан со стимуляцией вакцинального процесса с помощью различных препаратов, повышающих иммуногенность вакцин и различающихся по происхождению и механизму действия. Рядом исследователей предлагалось решение проблемы путем неспецифической стимуляции иммунной системы вакцинируемых с использованием таких иммуномодуляторов, как Полиоксидоний, Ликопид, Миелопид, Иммунофан [22]. Авторы исходили из того, что ограниченная способность вакцин, содержащих высокоочищенные антигены, индуцировать формирование протективного иммунитета связана, в частности, с недостаточной стимуляцией созревания АПК, обеспечивающих взаимодействие между врожденным и адаптивным иммунитетом. Однако полученные данные не подтвердили выраженного форсированного влияния препаратов на антителообразование к вакцинному HBsAg [23]. Поэтому необходимо было продолжить поиск более эффективных препаратов для усиления синтеза специфических антител.

В работах ряда авторов указывается, что результаты применения лекарственных препаратов на основе рекомбинантных цитокинов человека, в частности интерферона альфа, свидетельствуют о стимуляции иммунного ответа при вакцинации против ГВ лиц с иммунодефицитными состояниями [24, 25]. Так, в рандомизированном сравнительном исследовании при иммунизации 64 иммунокомпрометированных лиц моновакциной против ГВ по стандартной схеме и при ее сочетании с интерфероном альфа-2b (ИФН  $\alpha$ -2b) среди пациентов второй группы отмечен более ранний и высокий уровень серопротекции на фоне нормализации циркулирующих лимфоцитов с усилением Th1-зависимого иммунного ответа [26].

В настоящее время накоплен большой опыт применения с иммунокорригирующей целью препарата Виферон<sup>®</sup>, выпускаемого в виде ректальных суппозиториев в различных дозировках и топических формах (гель, мазь). В его состав входит человеческий рекомбинантный ИФН  $\alpha$ -2b в качестве основного действующего вещества и антиоксиданты –  $\alpha$ -токоферола ацетат (витамин Е) и аскорбиновая кислота (витамин С) в терапевтически эффективных дозах. Мембраностабилизирующие компоненты препарата Виферон<sup>®</sup> усиливают антиоксидантную активность плазмы крови, противовирусное и иммуномодулирующее действие ИФН, что способствует повышению иммунного ответа организма на возбудителей инфекций [27, 28]. В последние годы ИФН  $\alpha$ -2b с антиоксидантами успешно

применяли для форсифицированной вакцинации детей против гриппа, кори, пневмококковой и других инфекций, приводивших к балансу эндогенных цитокинов и развитию адекватного антигенспецифического иммунного ответа [29, 30].

Установлена также эффективность использования медикаментозного сопровождения препаратом Виферон® в процессе иммунизации против ГВ детей с измененным преморбидным фоном. Сочетание вакцинации против ГВ с ИФН  $\alpha$ -2b с антиоксидантами способствовало снижению частоты развития поствакцинальных реакций и интеркуррентных заболеваний (с 10,2% до 0,36%), усилиению антителообразования, уменьшению доли серонегативных лиц [31]. По мнению авторов, включение препарата Виферон® в схему вакцинации против ГВ приводит к повышению уровня специфического иммунитета и благоприятному течению поствакцинального периода за счет иммуномодулирующей активности ИФН  $\alpha$ -2b, выражющейся в способности стимулировать пролиферацию и созревание дендритных клеток, на поверхности которых усиливается экспрессия молекул HLA и других костимулирующих молекул [32]. Международная группа экспертов подготовила основанное на фактических данных руководство по использованию иммуномодулирующих препаратов при вакцинации взрослых и детей с ослабленным иммунитетом [33].

Основываясь на имеющихся в настоящее время научных данных, некоторые международные консультативные группы не рекомендуют введение бустерных доз вакцины против ГВ иммунологически компетентным лицам, прошедшим полный первичный курс, поскольку у большинства ранее вакцинированных людей с концентрацией анти-HBs 10 мМЕ/мл или менее сохраняются В- и Т-клетки памяти [15].

Однако имеется и альтернативная точка зрения. Исходя из того, что HBsAg является Т-зависимым антигеном со сложной макромолекулярной структурой, состоящей из вирусных гликопротеинов и липидов, он не может индуцировать выраженный и длительный иммунный ответ, что, в свою очередь, приводит к снижению титра анти-HBs с течением времени. В связи с этим «невосприимчивые» или имеющие низкую реакцию на проведение иммунизации против ГВ по графику нуждаются во введении бустерных доз вакцины до наступления целевого порога титра анти-HBs [34, 35].

Особенно это касается детей и подростков с рекуррентными респираторными заболеваниями и соматической патологией, у которых в отличие от иммунокомпетентных лиц отмечается низкий уровень ответа на иммунизацию и высокий удельный вес серонегативных лиц через 1 год после завершения полного курса вакцинации против ГВ по стандартной схеме [36]. Целесообразно данной когорте пациентов проводить мониторирование напряженности специфического иммунитета и при снижении концентрации анти-HBs ниже протективного уровня вводить им дополнительную дозу вакцины против ГВ. Необходима разработка оптимальной тактики вакцинопрофилактики у отдельных категорий населения и широкое ее внедрение в практическое здравоохранение. ■

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ.** Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

**CONFLICT OF INTERESTS.** Not declared.

## Литература/References

1. *Hepatitis B*. Key facts. 24 June 2022. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b> (accessed April 22, 2023).
2. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2022. 340 с.
- [On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2021: State Report. Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-being. 2022. 340 p. (In Russ.)]
3. *Van Damme P., Ward J. W., Shouval D., Zanetti A. Hepatitis B Vaccines*. In: *Plotkin SA, Orenstein W, Offit PA, Edwards KM, eds. Plotkin's vaccines*. 7th Edn. Philadelphia, PA: Elsevier, 2017.
4. *Озерецковский Н. А., Шалунова Н. В., Петручук Е. М., Индикова И. Н. Вакцинопрофилактика гепатита В // Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2015; 14 (2): 87-95. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2015-14-2-87-95>. [Ozeretskovsky N. A., Shalunova N. V., Petruchuk E. M., Indikova I. N. Vaccinoprophylaxis of Hepatitis B // Epidemiologiya i vakcinopropofilaktika (Epidemiology and Vaccinal Prevention). 2015; 14 (2): 87-95. (In Russ.) <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2015-14-2-87-95>.]
5. *Кочетова Е. О., Баликин В. Ф., Шамшева О. В., Пolesко И. В. и др. Лонгитудинальный мониторинг поствакцинального иммунитета против гепатита В у детей после стандартной иммунизации на первом году жизни и оптимизация стратегии вакцинации // Детские инфекции*. 2022; 21 (3): 33-38. doi.org/10.22627/2072-8107-2022-21-3-33-38. [Kochetova E. O., Balikin V. F., Shamsheva O. V., Polesko I. V., e.a. Longitudinal monitoring of post-vaccination immunity against hepatitis B in children after standard immunization in the first year of life and optimization of vaccination strategy // Detskie Infektsii (Children's Infections). 2022; 21 (3): 33-38. (In Russ.) doi.org/10.22627/2072-8107-2022-21-3-33-38.]
6. *Фельдблум И. В. Эпидемиологический надзор за вакцинопрофилактикой // МедиАль*. 2014, 3 (13): 37-55. [Feldblum I. V. Epidemiological surveillance of vaccine prophylaxis // Medial. 2014, 3 (13): 37-55. (In Russ.)]
7. *Семененко Т. А., Акимкин В. Г. Сероэпидемиологические исследования в системе надзора за вакциноуправляемыми инфекциями // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2018; 2: 87-94. DOI: 10.36233/0372-9311-2018-2-87-94. [Semenenko T. A., Akimkin V. G. Seroepidemiology in the sur-veillance of vaccine-preventable diseases // Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii (Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology). 2018; 95 (2): 87-94. DOI:10.36233/0372-9311-2018-2-87-94. (In Russ.)]
8. *Wilson S. E., Deeks S. L., Hatchette T. F., Crowcroft N. S. The role of seroepidemiology in the comprehensive surveillance of vaccine-preventable diseases // CMAJ*. 2012, 184: E70-E76.
9. *Cutts F. T., Hanson M. Seroepidemiology: an underused tool for designing and monitoring vaccination programmes in low- and middle-income countries // Trop Med Int Health*. 2016; 21 (9): 1086-1098. DOI: 10.1111/tmi.12737.
10. *Ткаченко Н. Е., Ясаков Д. С., Фисенко А. П., Макарова С. Г. Актуальные проблемы вакцинопрофилактики гепатита В // Российский педиатрический журнал*. 2020; 23 (5): 313-317. DOI: <http://doi.org/10.18821/1560-9561-2020-23-5-313-317>. [Tkachenko N. E., Yasakov D. S., Fisenko A. P., Makarova S. G. Aktual'nyye problemy vaktsinoprofilaktiki hepatita B // Actual problems of hepatitis B vaccine prevention // Rossiyskiy pediatriccheskiy zhurnal (Russian Pediatric Journal). 2020; 23 (5): 313-317. (In Russ.) DOI: [http://doi.org/10.18821/1560-9561-2020-23-5-313-317- 11. \*Семененко Т. А. Иммунный ответ при вакцинации против гепатита В у лиц с иммунодефицитными состояниями // Эпидемиология и вакцинопрофилактика\*. 2011; 1 \(56\): 51-58. \[Semenenko T. A. Immune response after vaccination against hepatitis B in patients with immunodeficiency // Epidemiologiya i Vakcinopropofilaktika \(Epidemiology and Vaccinal Prevention\). 2011; 1 \(56\): 51-58. \(In Russ.\)\]
- 12. \*Акимкин В. Г., Семененко Т. А. Эпидемиологическая и иммунологическая эффективность вакцинации медицинских работников против гепатита В // Эпидемиология и вакцинопрофилактика\*. 2017; 4 \(95\): 52-57. DOI: 10.31631/2073 3046 2017 16 4 52-57. \[Akimkin V. G., Semenenko T. A. Epidemiological and immunological efficacy of health workers vaccination against hepatitis B // Epidemiologiya](http://doi.org/10.18821/1560-9561-2020-23-5-313-317)

- i Vakcinoprofilaktika (Epidemiology and Vaccinal Prevention). 2017; 4 (95): 52-57. (In Russ.) DOI: 10.31631/2073 3046 2017 16 4 52 57.]
13. Никитина Г. Ю., Шавлова Е. О., Семененко А. В., Готвянская Т. П. Иммунопрофилактики медицинских работников вакцинами против гепатита В / Материалы XV Ежегодного конгресса по инфекционным болезням «Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы». Москва. 27-29 марта 2023 г. С. 160. [Nikitina G. Yu., Shavlava E. O., Semenenko A. V., Gotvyanskaya T. P. Immunoprophylaxis of medical workers with hepatitis B vaccines // Proceedings of the XV Annual Congress on Infectious Diseases "Infectious diseases in the modern world: evolution, current and future threats". Moscow. March 27-29, 2023. P. 160. (In Russ.)]
14. Michel M. L. Vaccination against hepatitis B: success and challenges // Med Sci (Paris). 2016; 8-9; 32 (8-9): 739-745. DOI: 10.1051/medsci/20163208022.
15. Pattyn J., Hendrickx G., Vorsters A., van Damme P. Hepatitis B Vaccines // J Infect Dis. 2021; 224 (12 Suppl 2): S343-S351. DOI: 10.1093/infdis/jiaa668.
16. Gerlich W. H. Hepatitis B vaccines-history, achievements, challenges, and perspectives // Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2022; 65 (2): 170-182. DOI: 10.1007/s00103-021-03484-w.
17. Weihrauch M. R., von Bergwelt-Baileton M., Kandic M., et al. T cell responses to hepatitis B surface antigen are detectable in non-vaccinated individuals // World J. Gastroenterol. 2008; 14 (16): 2529-2533.
18. Баженов А. И., Эльгорт Д. А., Фельдшерова А. А., Будницкая П. З., Никитина Г. И., Хац Ю. С., Коноплева М. В., Борисова В. Н., Ярош Л. В., Семененко Т. А., Суслов А. П. Выявление антител к мутантным формам HBsAg у лиц, иммунизированных против гепатита В вакцинами разных субтипов // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2011; 5 (60): 49-53. [Bazhenov A. I., Elgort D. A., Feldsherova A. A., Budnitskaya P. Z., Nikitina G. I., Khats Yu. S., Konopleva M. V., Borisova V. N., Yarosh L. V., Semenenko T. A., Suslov A. P. Detection of antibodies to mutant forms of HBsAg in persons immunized against hepatitis B with vaccines of different subtypes // Epidemiologiya i Vakcinoprofilaktika (Epidemiology and Vaccinal Prevention). 2011; 5 (60): 49-53. (In Russ.)]
19. Qin Y., Liao P. Hepatitis B virus breakthrough infection: surveillance of S gene mutants of HBV // Acta Virol. 2018; 62 (2): 115-121. DOI: 10.4149/av\_2018\_210.
20. Семененко Т. А., Ярош Л. В., Баженов А. И., Никитина Г. Ю. и др. Эпидемиологическая оценка распространенности «скрытых» форм и HBsAg-мутантов вируса гепатита В у гематологических больных // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2012; 6 (67): 9-14. [Semenenko T. A., Yarosh L. V., Bazhenov A. I., Nikitina G. Yu. et al. Epidemiological assessment of the prevalence of "occult" forms and HBsAg mutants of hepatitis B virus in hematological patients // Epidemiologiya i Vakcinoprofilaktika (Epidemiology and Vaccinal Prevention). 2012; 6 (67): 9-14. (In Russ.)]
21. Schillie S., Vellozzi C., Reingold A., et al. Prevention of Hepatitis B Virus Infection in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices // MMWR Recomm Rep. 2018; 67 (No. RR-1): 1-31. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.rr6701a1>.
22. Петров Р. В., Хайтова Р. М. Фенотипическая коррекция генетически контролируемого иммунного ответа // Иммунология. 2013; 4: 180-185. [Petrov R. V., Khatov R. M. Phenotypic correction of a genetically controlled immune response // Immunologia (Immunology). 2013; 4: 180-185. (In Russ.)]
23. Маркова Т. П. Вакцинация длительно и часто болеющих детей. Практическое пособие по клинической иммунологии и аллергологии / Под ред. Р. М. Хайтова. М.: Медбиоэкстрем, 2003. С. 45-49. [Markova T. P. Vaccination of long-term and often ill children. Practical guide to clinical immunology and allergology / Edited by R. M. Khatova. M.: Medbioekstrom, 2003. P. 45-49. (In Russ.)]
24. Алпатова Н. А., Авдеева Ж. И., Гайдерова Л. А., Лысикова С. Л., Медуницын Н. В. Иммунный ответ при иммунизации противовирусными вакцинами // БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2020; 20 (1): 21-29. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2020-20-1-21-29>.
- [Alpatova N. A., Avdeeva Zh. I., Gayderova L. A., Lysikova S. L., Medunitsyn N. V. Immune response induced by immunisation with antiviral vaccines // BIOPreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie (BIOPreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment). 2020; 20 (1): 21-29. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2020-20-1-21-29>. (In Russ.)].
25. Toporovski R., Morrow M. P., Weiner D. B. Interferons as potential adjuvants in prophylactic vaccines // Expert Opin Biol Ther. 2010; 10 (10): 1489-500. <https://doi.org/10.1517/14712598.2010.521495>.
26. Miquilena-Colina M. E., Lozano-Rodríguez T., García-Pozo L., et al. Recombinant interferon- $\alpha$ 2b improves immune response to hepatitis B vaccination in haemodialysis patients: results of a randomised clinical trial // Vaccine. 2009; 27 (41): 5654-5660. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine>.
27. Баранов И. И., Малиновская В. В., Выжлова Е. Н., Семененко Т. А. Профилактика и лечение гриппа и ОРВИ у беременных // Лечащий Врач. 2023; 2 (26): 78-84. DOI: 10.51793/OS.2023.26.2.012. [Baranov I. I., Malinovskaya V. V., Vyzhlova E. N., Semenenko T. A. Prevention and treatment of influenza and ARVI in pregnant women // Lechaschi Vrach. 2023; 2 (26): 78-84. DOI: 10.51793/OS.2023.26.2.012. (In Russ.)].
28. Бочарова И. И., Зароченцева Н. В., Аксенов А. Н., Малиновская В. В. и др. Профилактика ОРВИ у новорожденных детей и их матерей в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2021; 20 (2): 66-74. [Bocharova I. I., Zarochentseva N. V., Aksenov A. N., Malinovskaya V. V. etc. Prevention of acute respiratory viral infections in newborns and their mothers in the context of a pandemic of a new coronavirus infection // Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii (Gynecology, Obstetrics and Perinatology). 2021; 20 (2): 66-74. (In Russ.)] DOI: 10.20953/1726-1678-2021-2-66-74.
29. Чеботарева Т. А., Мазанкова Л. Н., Выжлова Е. Н., Каряева С. К. Форсированная вакцинация: исторический опыт и перспективы // Детские инфекции. 2011; 2: 4-7. [Chebotareva T. A., Mazankova L. N., Vyzhlova E. N., Karyeva S. K. Forced vaccination: historical experience and prospects // Detskie infektsii (Children's infections). 2011; 2: 4-7. (In Russ.)]
30. Костинов М. П., Костинов А. М. Двадцатилетний клинический опыт применения полисахаридной пневмококковой вакцины в России у детей с нарушениями состояния здоровья // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2019; 8 (2): 118-128. DOI: 10.24411/2305-3496-2019-12015. [Kostinov M. P., Kostinov A. M. Twenty years clinical experience of pneumococcal polysaccharide vaccine in Russia in children with chronic medical conditions // Infektionsnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie (Infectious Diseases: News, Opinions, Training). 2019; 8 (2): 118-28. DOI: 10.24411/2305-3496-2019-12015. (In Russ.)]
31. Соловьева И. Л., Калманова В. П., Микава Е. И., Костинов М. П., Кусельман А. И., Малиновская В. С. Вакцинация часто болеющих детей против вирусного гепатита В на фоне применения Виферона // Инфекционные болезни. 2005; 3: 59-63. [Solvieva I. L., Kalmanova V. P., Mikava E. I., Kostinov M. P., Kuselman A. I., Malinovskaya V. S. Vaccination of frequently ill children against viral hepatitis B against the background of the use of Viferon // Infektionsnye bolezni (Infectious diseases). 2005; 3: 59-63. (In Russ.)]
32. Соловьева И. Л. Особенности вакцинального процесса и способы повышения эффективности вакцинации против гепатита В, кори, эпидемического паротита у детей с измененным преморбидным фоном. Дисс... док. мед. наук. 2006. [Solvieva I. L. Features of the vaccination process and ways to increase the effectiveness of vaccination against hepatitis B, measles, mumps in children with altered premorbid background. Diss... Doctor of Medical Sciences. 2006. (In Russ.)]
33. Rubin L. G., Levin M. J., Ljungman P., Davies E. G., Avery R., Tomblyn M., Bousvaros A., Dhanireddy S., Sung L., Keyserling H., Kang I. Infectious Diseases Society of America. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host // Clin Infect Dis. 2014; 58 (3): e44-100. DOI: 10.1093/cid/cit684.

34. Heininger U., Gampon M., Gruber V., Margelli D. Successful hepatitis B immunization in non- and low responding health care workers // *Hum. Vaccin.* 2010; 6 (9): 725-728. <https://doi.org/10.4161/hv.6.9.12420>.
35. Ткаченко Н. Е., Ясаков Д. С., Фисенко А. П., Макарова С. Г. Актуальные проблемы вакцинопрофилактики гепатита В // *Российский педиатрический журнал*. 2020; 23 (5): 313-317. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9561-2020-23-5-313-317>.
- [Tkachenko N. E., Yasakov D. S., Fisenko A. P., Makarova S. G. Current problems of vaccination against hepatitis B // *Rossiyskiy Pediatriccheskiy Zhurnal (Russian Pediatric Journal)*. 2020; 23 (5): 313-317. DOI: [http://dx.doi.org/10.18821/1560-9561-2020-23-5-313-317. \(In Russ.\)](http://dx.doi.org/10.18821/1560-9561-2020-23-5-313-317)]
36. Соловьева И. Л., Костинов М. П., Кусельман А. И. и др. Особенности формирования специфического иммунитета после вакцинации против вирусного гепатита В у детей с рекуррентными респираторными заболеваниями // *Педиатрия*. 2018; 97 (2): 140-146. DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-2-140-146.
- [Solov'yeva I. L., Kostinov M. P., Kuselman A. I., et.al. Peculiarities of specific immunity formation after viral hepatitis B vaccination in children with recurrent respiratory diseases // *Pediatria (Pediatrics)*. 2018; 97 (2): 140-146. DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-2-140-146. (In Russ.)]

## Сведения об авторах:

**Кочетова Екатерина Олеговна**, старший педиатр Государственного бюджетного учреждения города Москвы Станция скорой и неотложной медицинской помощи имени А. С. Пучкова Департамента здравоохранения города Москвы; 129090, Россия, Москва, 1-й Коптельский переулок, 3, стр. 1; [katerina.v1@mail.ru](mailto:katerina.v1@mail.ru)

**Шамшева Ольга Васильевна**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней у детей Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российской национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1; [ch-infection@mail.ru](mailto:ch-infection@mail.ru)

**Полеско Ирина Васильевна**, д.м.н., профессор кафедры кожных болезней и косметологии факультета дополнительного профессионального образования Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российской национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1; [irinapolesko@yandex.ru](mailto:irinapolesko@yandex.ru)

**Семененко Анатолий Викторович**, к.т.н., старший научный сотрудник отдела эпидемиологии Федерального государственного бюджетного учреждения Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени Н. Ф. Гамалеи Министерства здравоохранения Российской Федерации; 123098, Россия, Москва, ул. Гамалеи, 18; [centronix@gmail.com](mailto:centronix@gmail.com)

**Майорова Ольга Андреевна**, д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии имени академика В. А. Таболина Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российской национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1; главный врач Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы Центр крови имени О. К. Гаврилова Департамента здравоохранения города Москвы; 125284, Россия, Москва, ул. Поликарпова, 14, стр. 1; [olgatai@mail.ru](mailto:olgatai@mail.ru)

**Белякова Вера Владимировна**, к.б.н., доцент кафедры гематологии и трансфузиологии имени академиков И. А. Каспирского и А. И. Воробьева Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального обра-

зования Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; заведующая Централизованной клинико-диагностической лабораторией Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы Центр крови имени О. К. Гаврилова Департамента здравоохранения города Москвы; 125284, Россия, Москва, ул. Поликарпова, 14, стр. 1; [BelyakovaVV@zdrav.mos.ru](mailto:BelyakovaVV@zdrav.mos.ru)

**Горев Валерий Викторович**, к.м.н., главный внештатный специалист неонатолог Департамента здравоохранения города Москвы, главный врач Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы; 119049, Россия, Москва, 4-й Добрининский переулок, 1/9; [vvaler@inbox.ru](mailto:vvaler@inbox.ru)

## Information about the authors:

**Ekaterina O. Kochetova**, senior pediatrician of the State Budgetary Institution of the City of Moscow A. S. Puchkov Ambulance and Emergency Medical Care Station of the Moscow Department of Health; 3 b.

1 Ist Kopitsky Lane, Moscow, 129090, Russia; [katerina.v1@mail.ru](mailto:katerina.v1@mail.ru)

**Olga V. Shamsheva**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Infectious Diseases in Children at the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia; [h-infection@mail.ru](mailto:h-infection@mail.ru)

**Irina V. Polesko**, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Skin Diseases and Cosmetology of the Faculty of Additional Professional Education at the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia; [irinapolesko@yandex.ru](mailto:irinapolesko@yandex.ru)

**Anatoliy V. Semenenko**, Cand. of Sci. (Tech.), Senior Researcher of the Department of Epidemiology at the Federal State Budgetary Institution Gamaleya National Research Center for Epidemiology and Microbiology of the Ministry of Health of the Russian Federation; 18 Gamalei str., Moscow, 123098, Russia; [entronix@gmail.com](mailto:entronix@gmail.com)

**Olga A. Maiorova**, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Pediatrics named after Academician V. A. Tabolin at the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia; chief physician of the State Budgetary Healthcare Institution of the City of Moscow O. K. Gavrilov Blood Center of the Department of Health of the City of Moscow; 14 b.1 Polikarpova str., Moscow, 125284, Russia; [olgamai@mail.ru](mailto:olgamai@mail.ru)

**Vera V. Belyakova**, Cand. of Sci. (Biol.), Associate Professor of the Department of Hematology and Transfusiology named after academicians I. A. Kassirsky and A. I. Vorobiev at the Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2/1, p. 1 Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russia; Head of the Centralized Clinical Diagnostic Laboratory at the State Budgetary Healthcare Institution of the City of Moscow O. K. Gavrilov Blood Center of the Department of Health of the City of Moscow; 14 b.1 Polikarpova str., Moscow, 125284, Russia; [BelyakovaVV@zdrav.mos.ru](mailto:BelyakovaVV@zdrav.mos.ru)

**Valeriy V. Gorev**, MD, chief freelance specialist neonatologist Department of Health of Moscow, chief physician of the State Budgetary Healthcare Institution of the City of Moscow Morozovskaya Children's City Clinical Hospital of the Department of Health of the City of Moscow; 1/9 4th Dobryninsky Lane, Moscow, 119049, Russia; [vvaler@inbox.ru](mailto:vvaler@inbox.ru)

Поступила/Received 23.05.2023

Принята в печать/Accepted 25.05.2023

# ВИФЕРОН®

Бережная защита от вирусов



VIFERON.SU

Лечение и профилактика широкого спектра вирусных и бактериальных заболеваний (ОРВИ и грипп, пневмония, герпесвирусные, урогенитальные инфекции и др.)



Разрешен детям с первых дней жизни и будущим мамам<sup>1</sup>



Входит в клинические рекомендации и федеральные стандарты РФ по оказанию медицинской помощи при инфекционно-воспалительных заболеваниях у детей<sup>2</sup>



Лауреат премии: «Доверие профессионалов в защите здоровья матери и ребенка от вирусных инфекций»<sup>3</sup>

Производится в соответствии с международными стандартами GMP<sup>4</sup>



Реклама

ВИФЕРОН® Суппозитории/Гель

<sup>1</sup> Детям: ВИФЕРОН® Суппозитории/Гель – с рождения; ВИФЕРОН® Мазь – с 1 года. Беременным: ВИФЕРОН® Суппозитории – с 14 недели гестации, ВИФЕРОН® Мазь/Гель – без ограничений. Бочарова И.И., Зароченцева Н.В. и др. Профилактика ОРВИ у новорожденных детей и их матерей в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2021; 20(2): 66–74.

P N000017/01 P N001142/02 P N001142/01

<sup>2</sup> minzdrav.gov.ru; cr.minzdrav.gov.ru; raspm.ru; niidi.ru.

<sup>3</sup> Премия Russian Pharma Awards 2022.

Инструкция по медицинскому применению P N001142/02, P N001142/01 и P N000017/01.

<sup>4</sup> Заключение Минпромторга России GMP-0017-000451/20 от 16.01.2020.