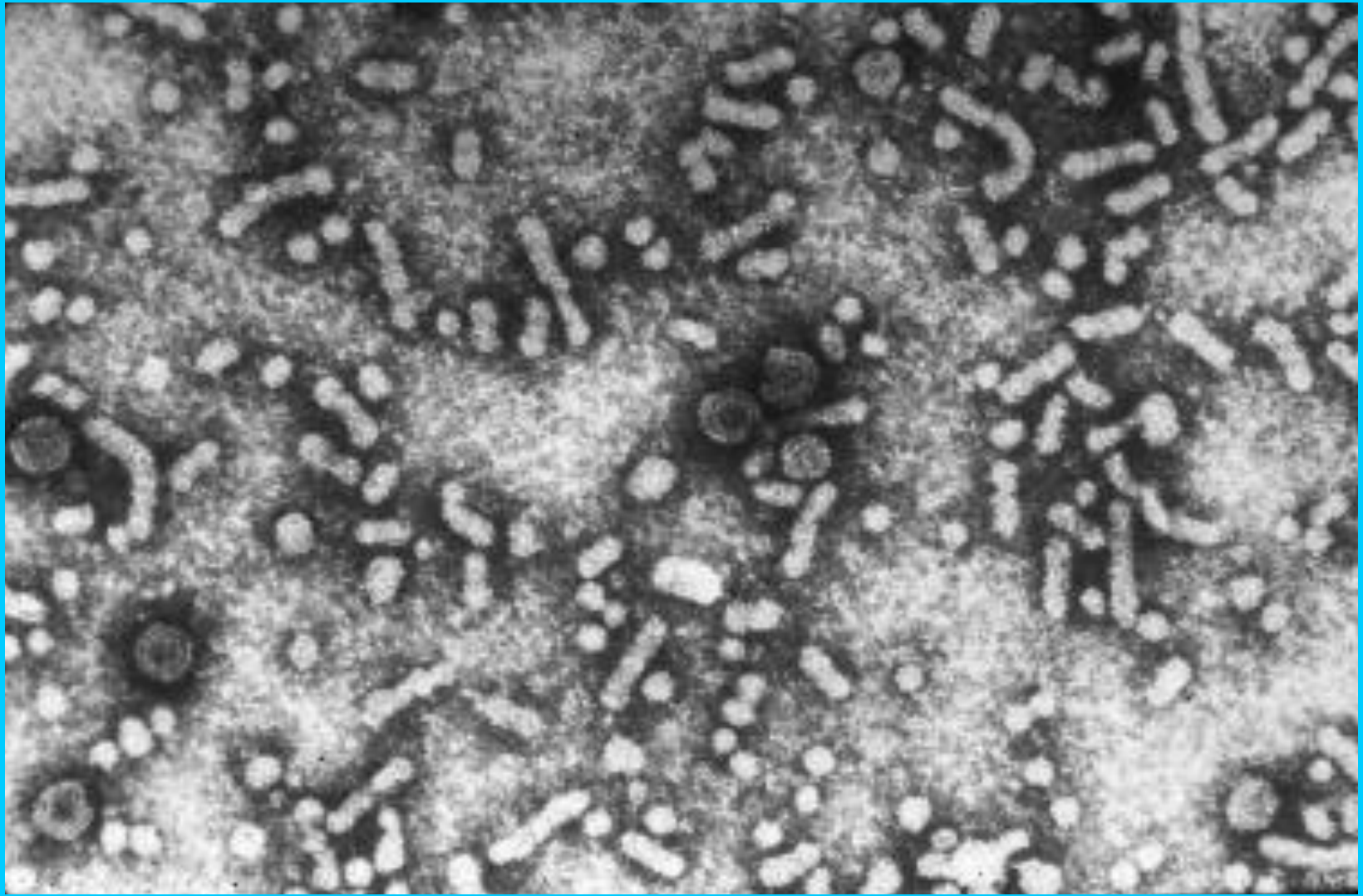


Българският опит в превенцията на Хепатит тип В

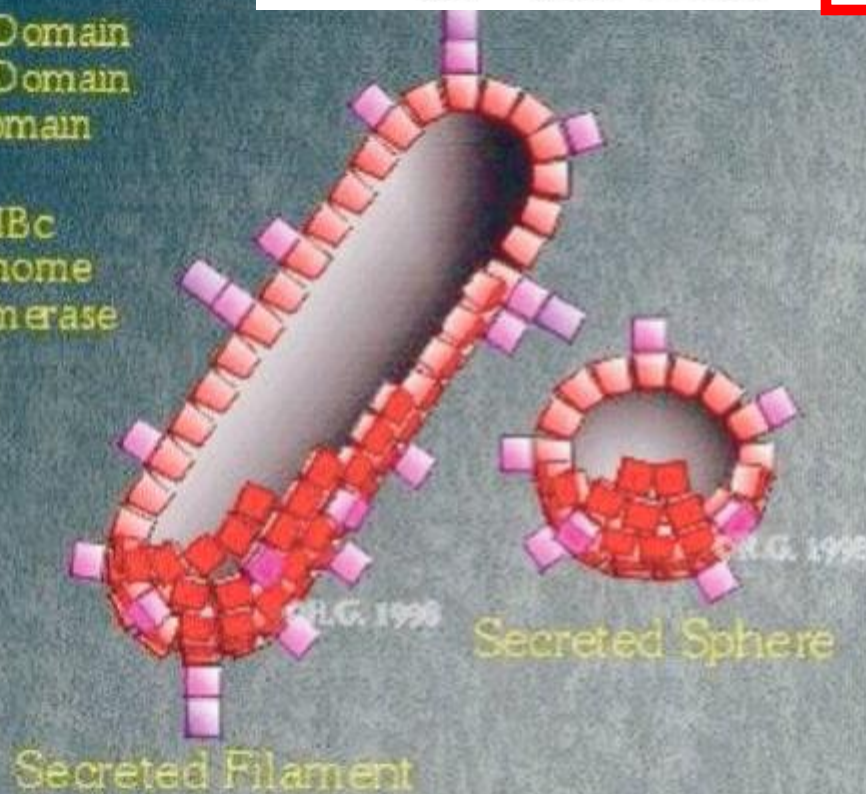
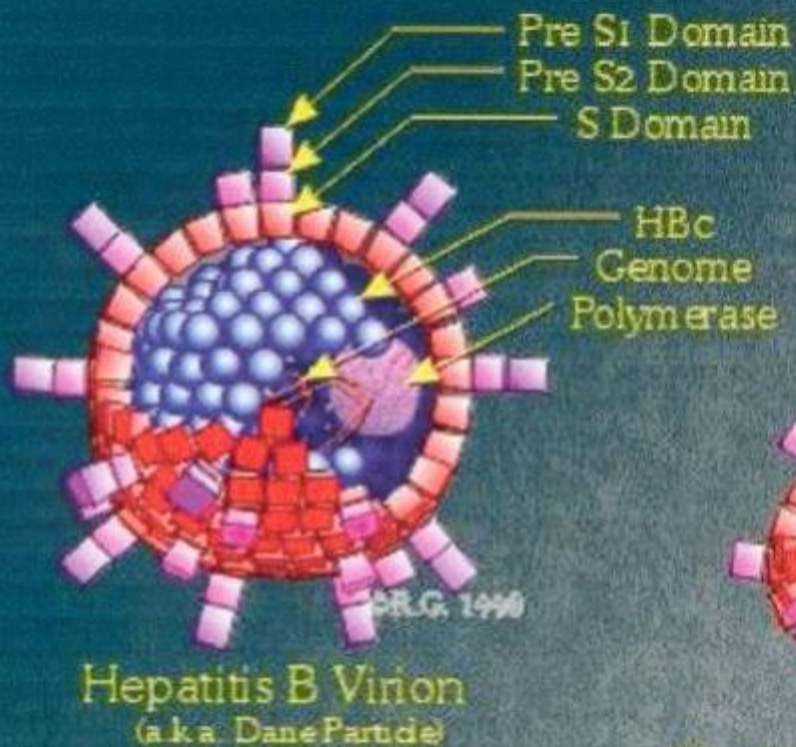
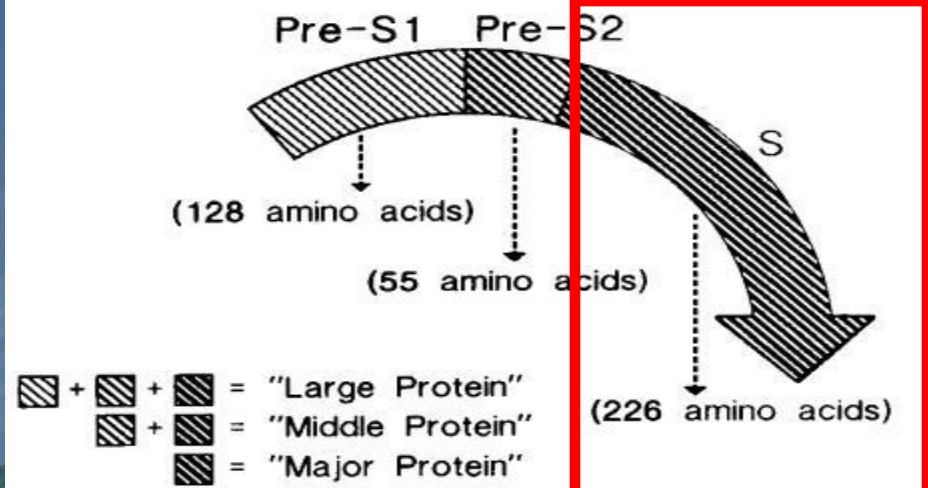
П Теохаров
НЦЗПБ СОФИЯ

Хепатитен В вирус –електронна микроскопия

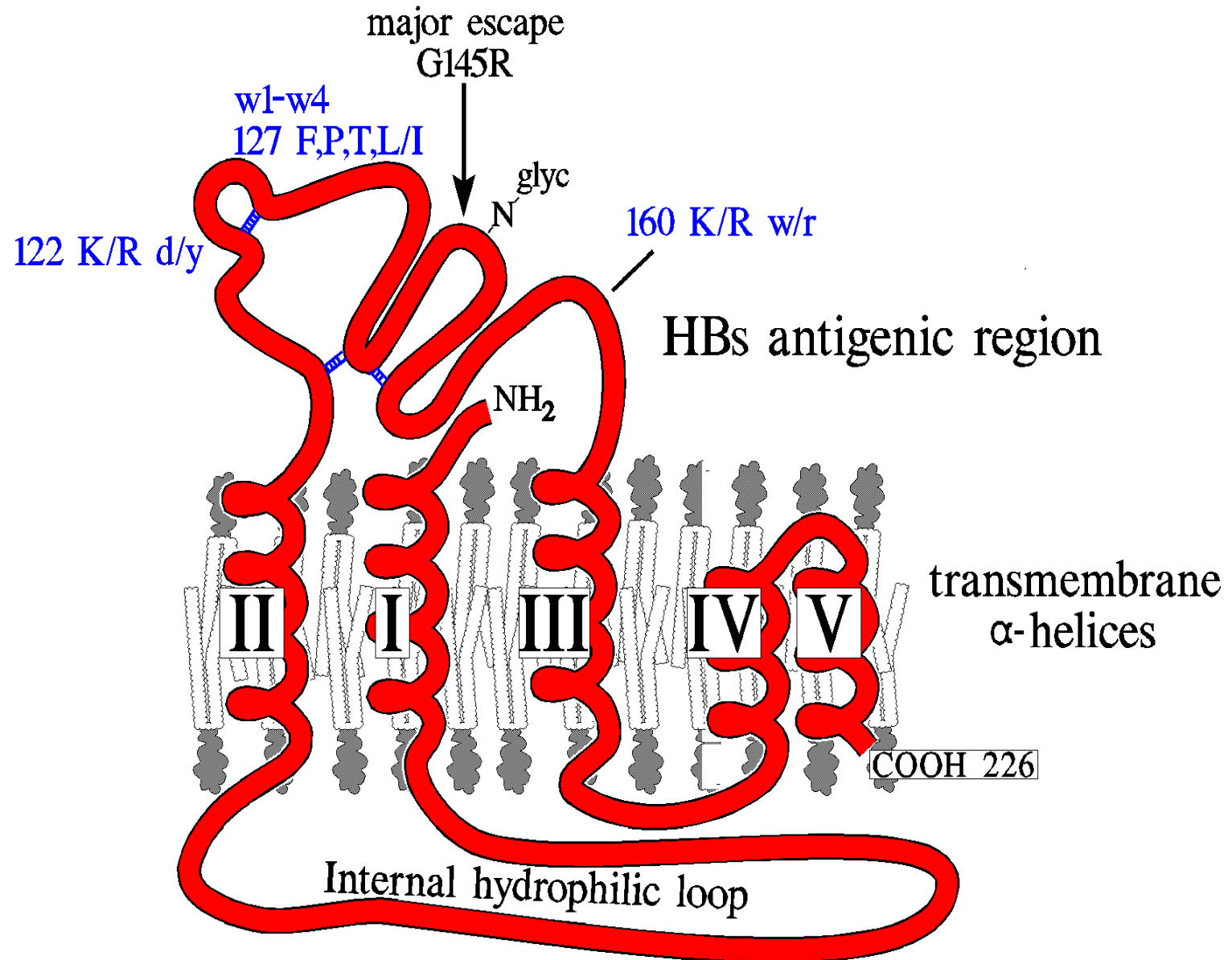


Повърхностни протеини на HBV- имунен отговор

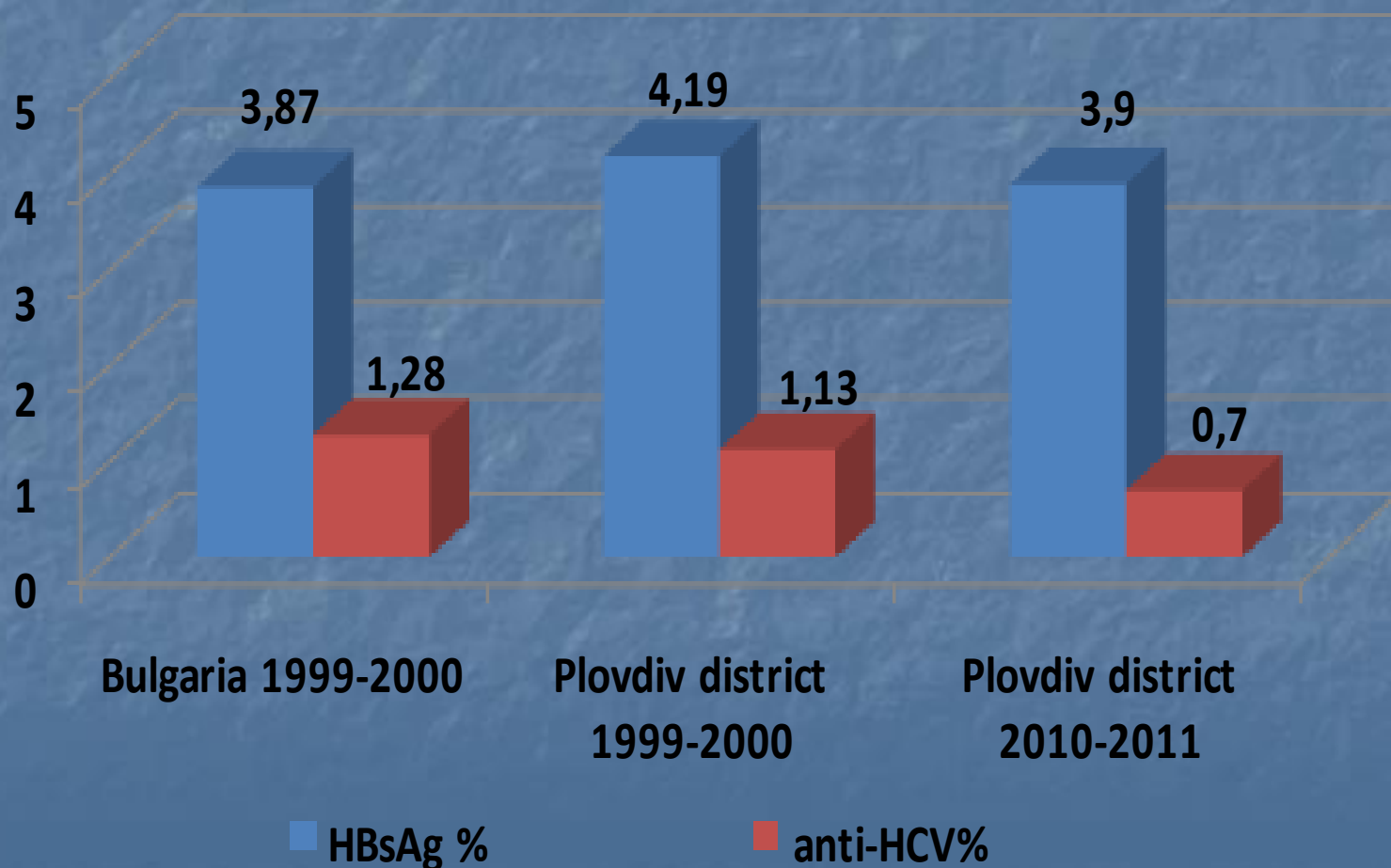
S Gene and Pre-S Region



Structural elements of Small HBs Protein (SHBs)

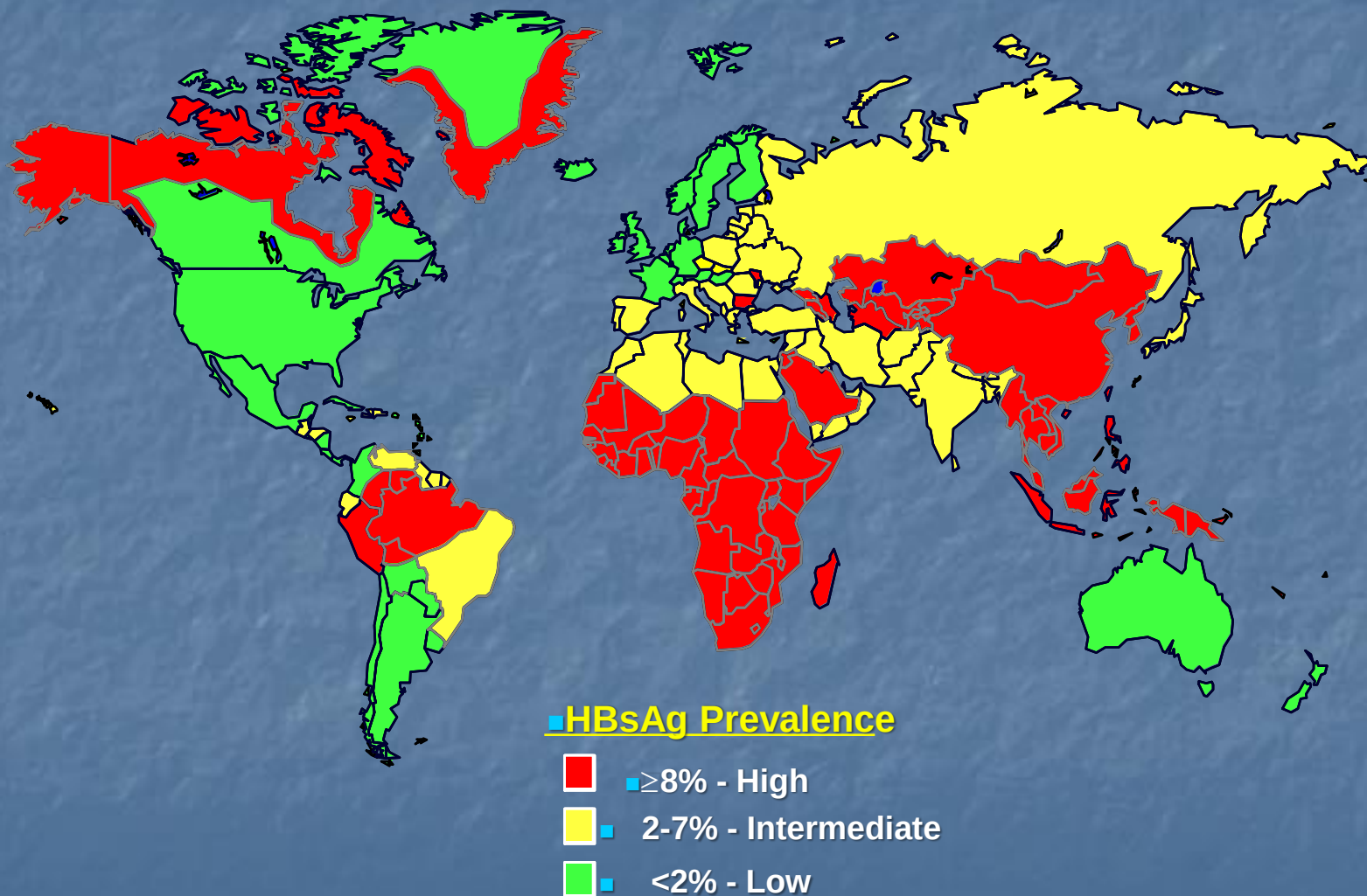


Основание за ваксинопрофилактика -Носителство на HBsAg в страната и Пловдивка област през 1999-2000 г. и в Пловдивска област 2010 -2011 г. – **неимунизирани лица**

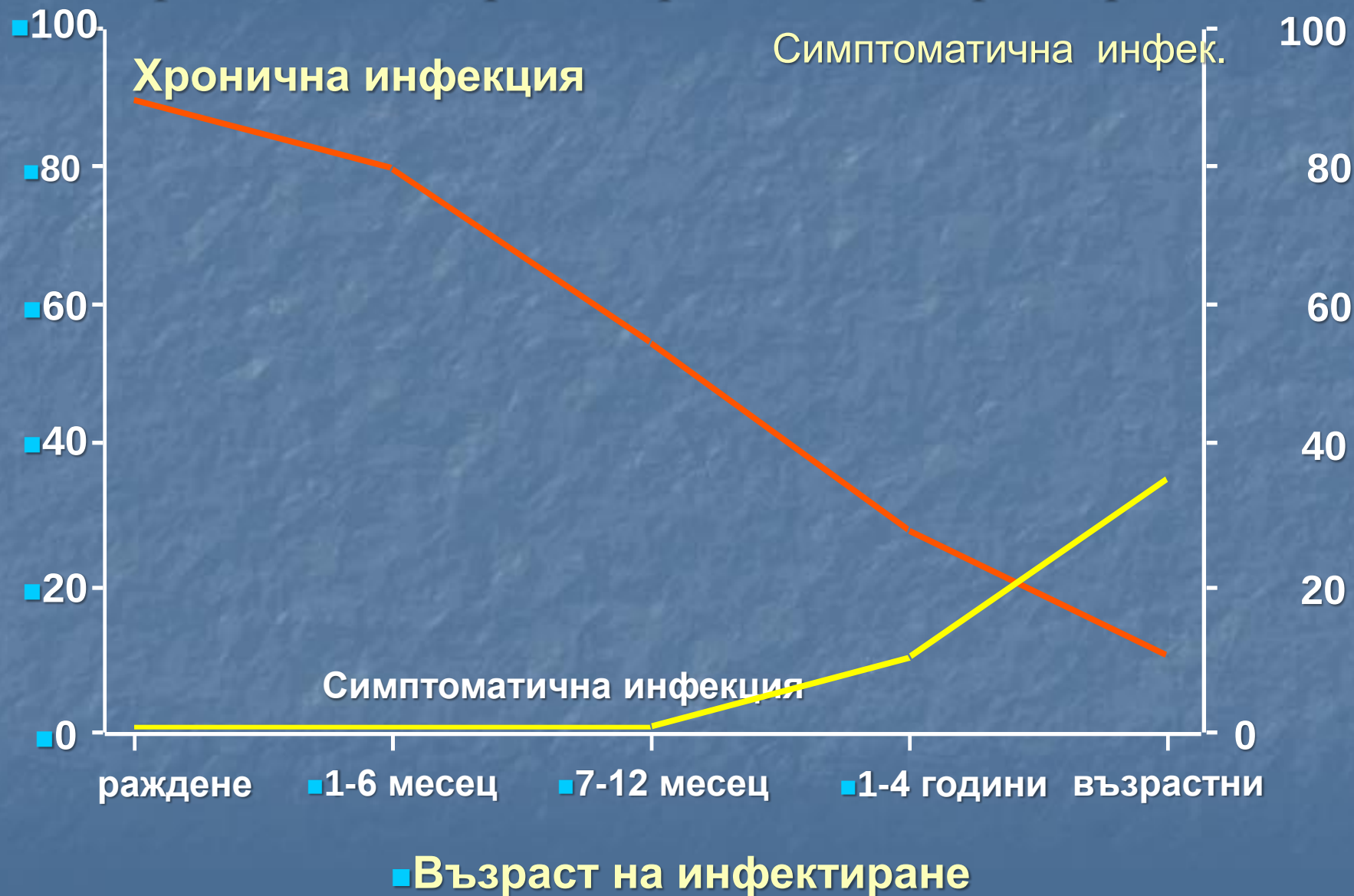


Географско разпространение на хронична HBV инфекция

- CDC до 2008

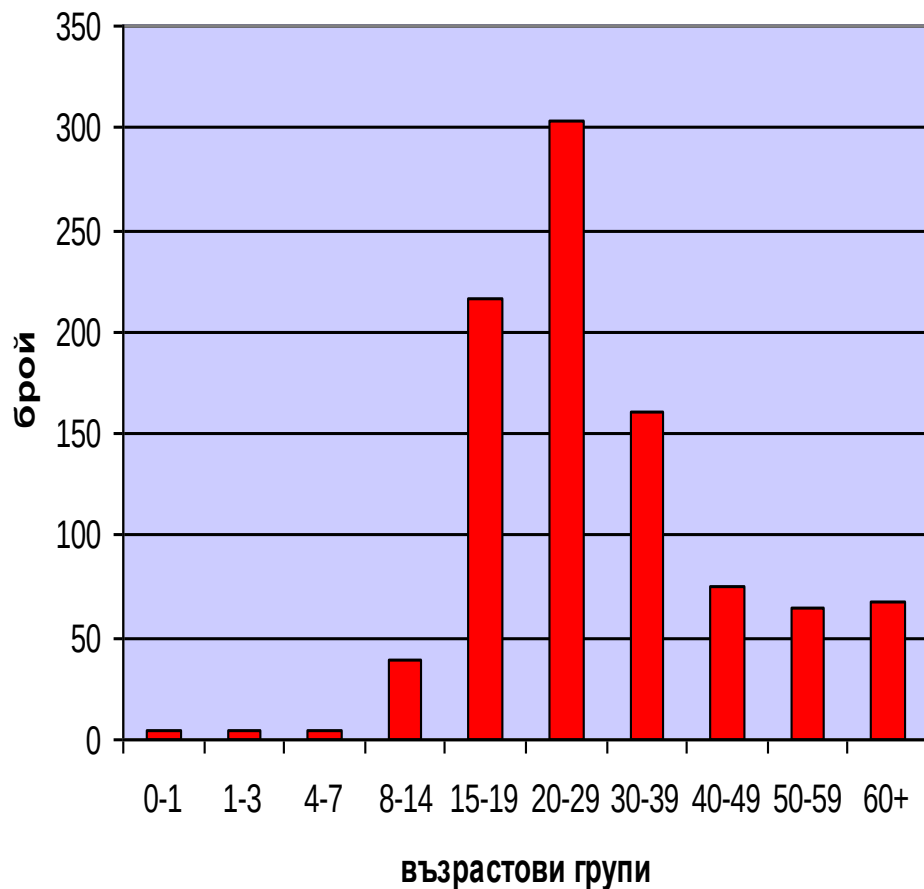
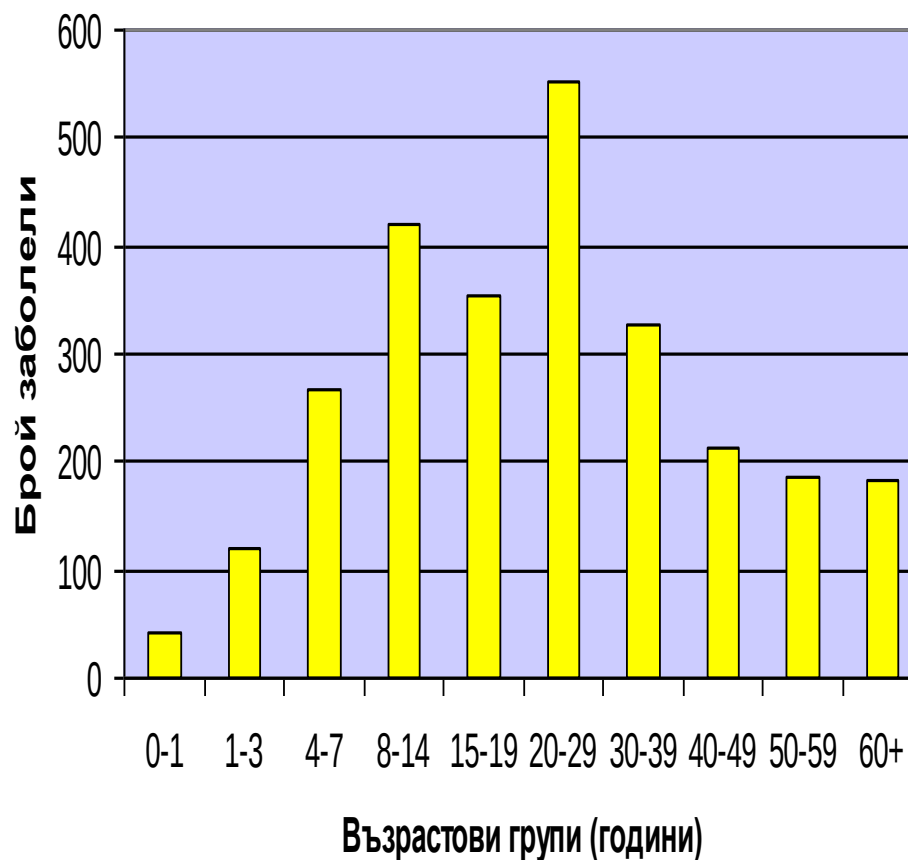


Основание за ваксинапрофилактика - Изход от HBV инфекцията, според възрастта на инфектиране



1.Разпределение по възрастови групи на заболялите от хепатит тип В през 1987 г.

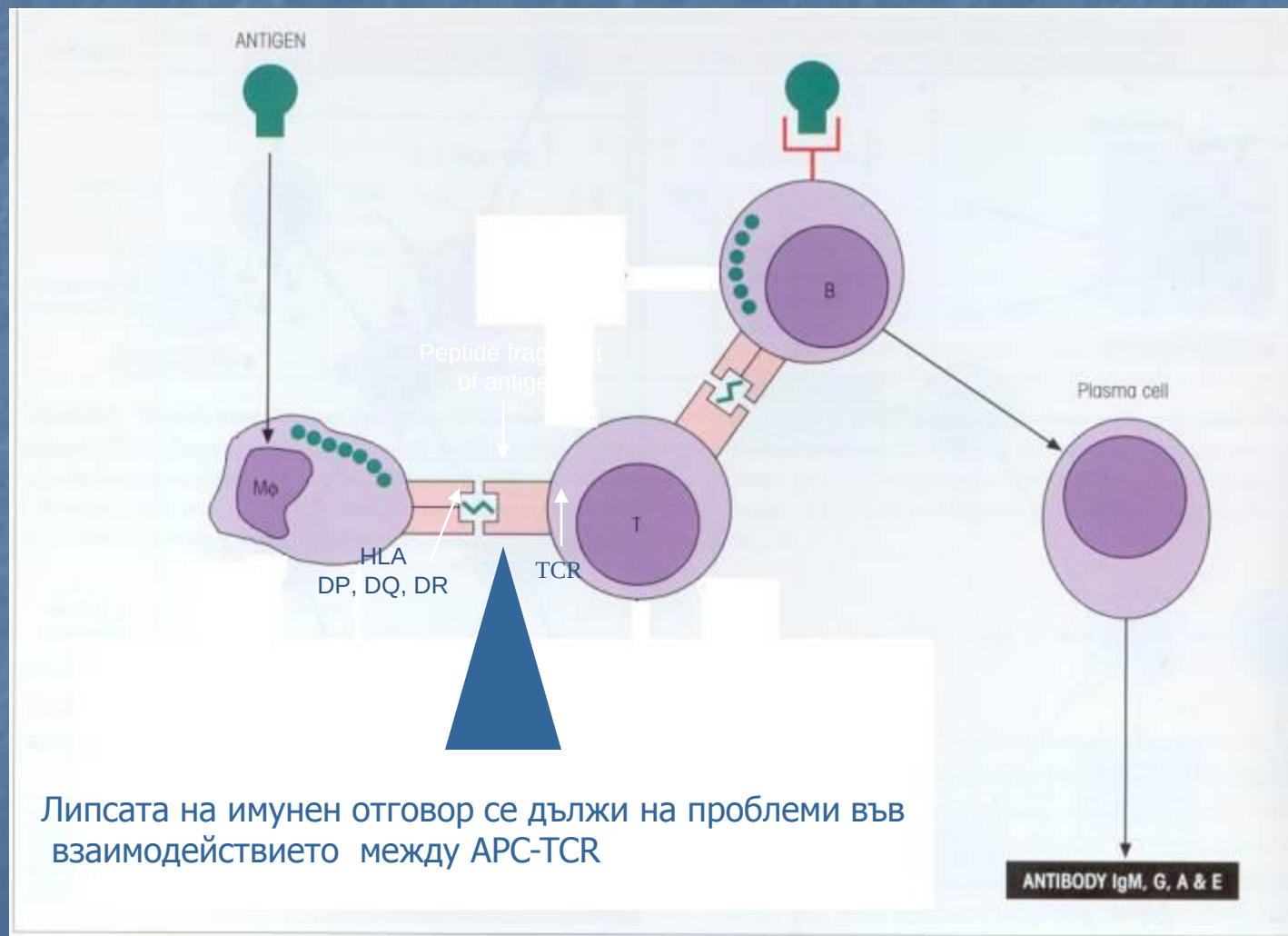
2. Разпределение по възрастови групи на заболялите от хепатит тип В през 2005 г. (Отдел Епидемиология и НЗБ,НЦЗПБ)



Фактори на организма определящи имунният отговор

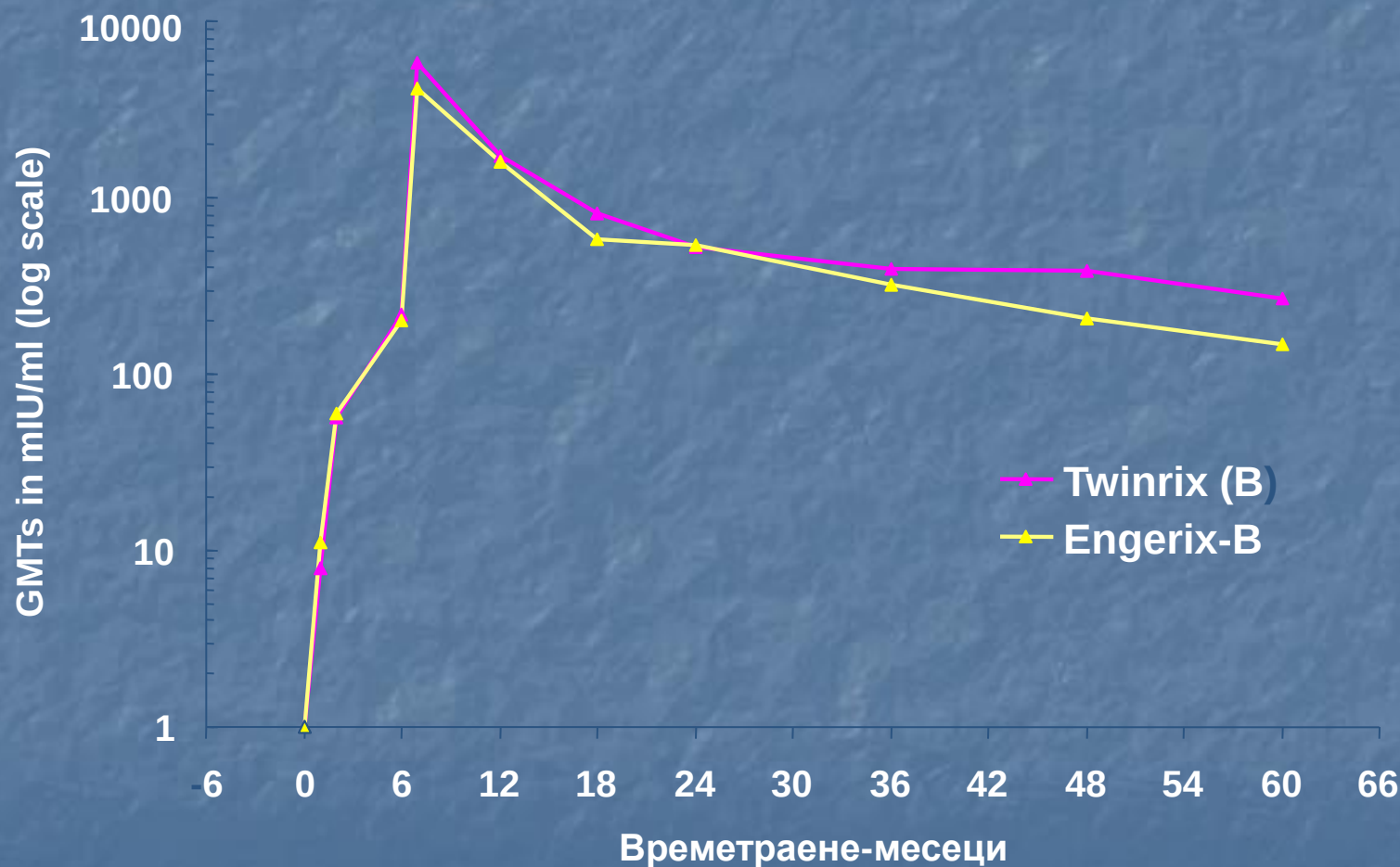
-
- пол
 - Възраст
 - Съпътстващи заболявания
 - Генетични маркери - МНС
-

Синтез на антитела - изисква взаимодействие между макрофагите, Т клетките и В клетките



Персистиране на anti-HBs антителата

схема на ваксинация: 0-1-6 месеца



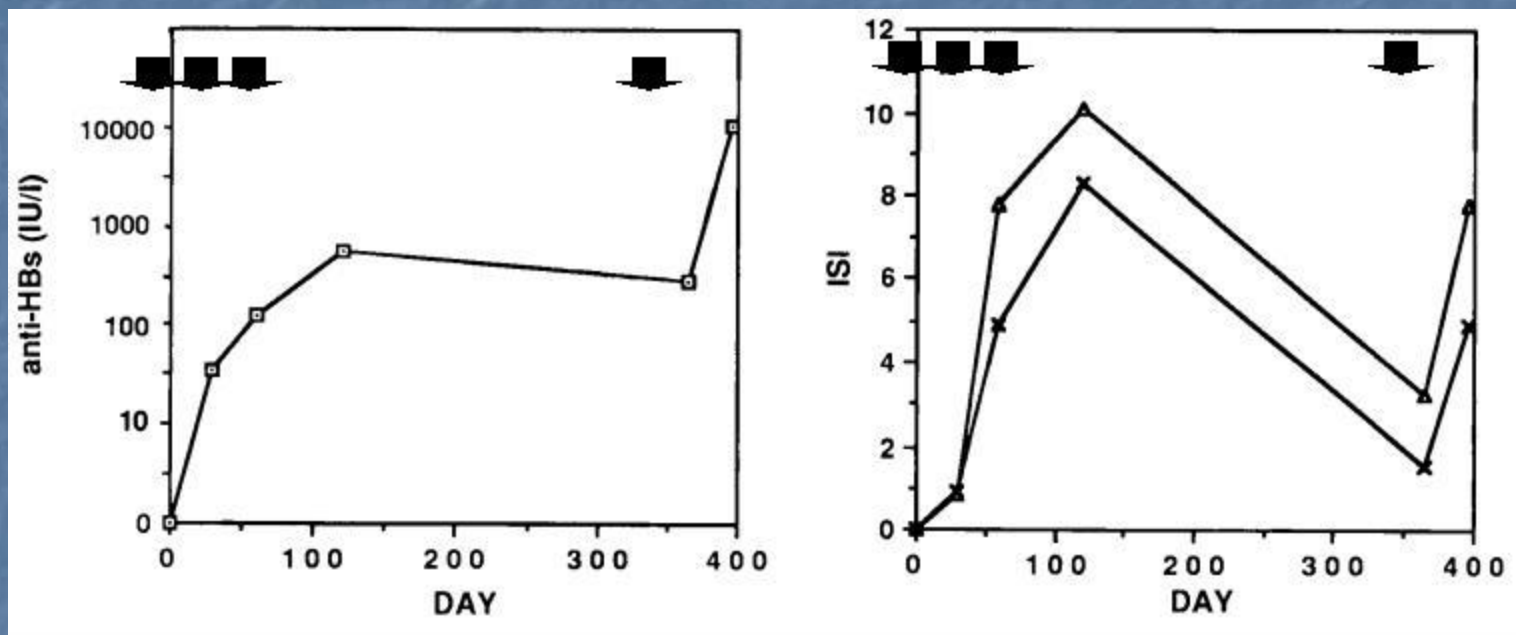
Продължителност на имунитета след ваксинация срещу HBV

- Титрите на anti-HBs намаляват след имунизация
- Основни въпроси:
 - Колко е **времетраенето на протекцията** след ваксинация ?
 - Необходима ли е **бустерна доза** ?
- Ваксинацията предизвиква **ли имунна памет** ?

ИМУННА ПАМЕТ СЛЕД ВАКСИНАЦИЯ

In vivo ПРОДУКЦИЯ НА АНТИТЕЛА

In vitro lymphoproliferation



- *in vivo* хуморален отговор и *in vitro* anti-HBs са много близки
- booster показва имунологична памет

Затруднения при ваксинация срещу HBV –

1. Неотговорили на ваксинация- до 10% при лица над 40-50 год.

Опити за включване на повече повърхностни протеини във ваксини
- S и S-L ваксина*

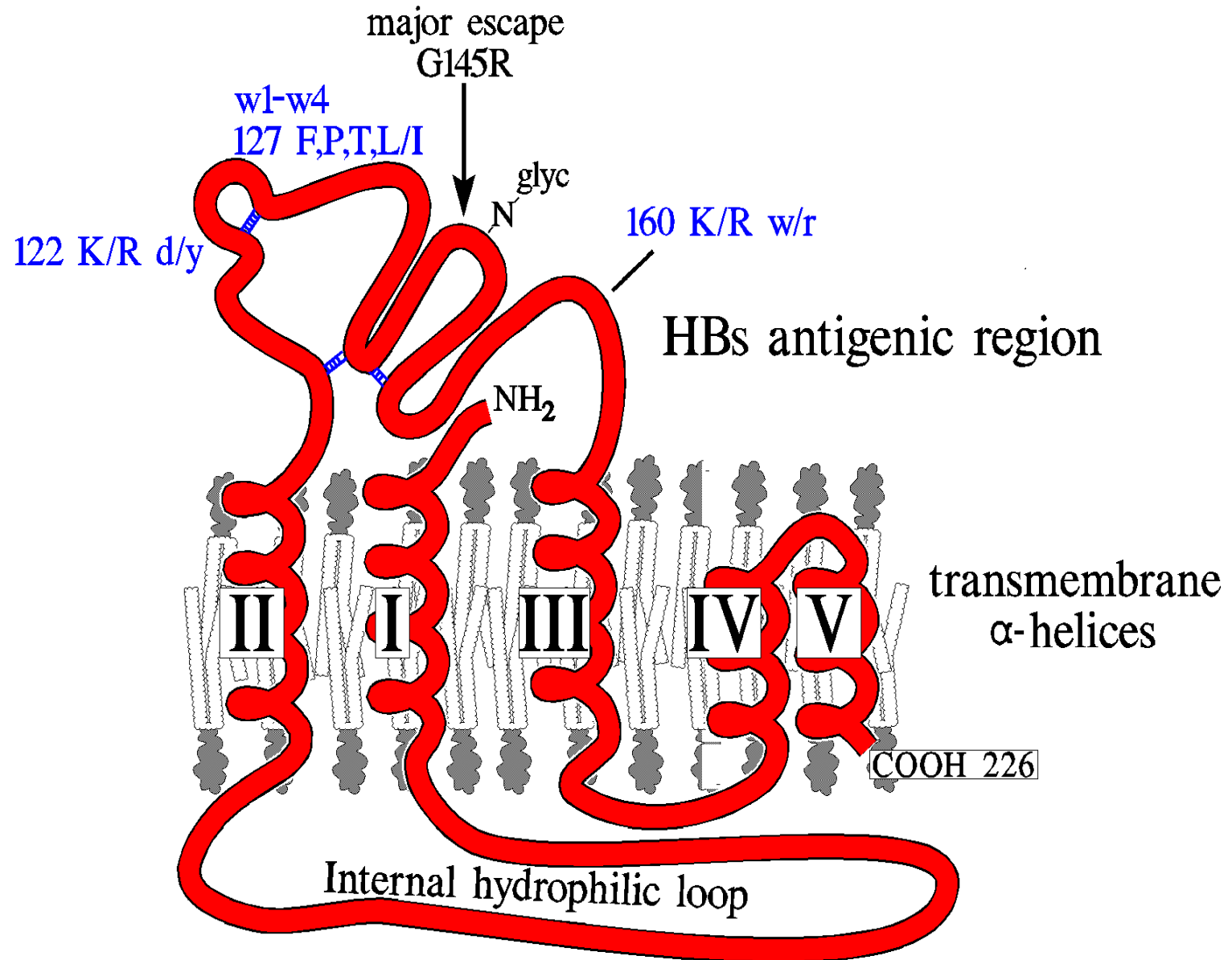


Затруднения при ваксинация срещу HBV

2. Мутации в гена кодиращ HBsAg , предизвикват избягващи ваксини HBV варианти

- Мутации в 'а' детерминантата -амино-киселини - 144 и 145, променят значително конфигурацията на антигена- **избягващи ваксини HBV варианти**
 - Мутации в други участъци на "а" детерминантата предизвикват избягващи ваксини HBV варианти
 - **Много рядко срещани**
-

Structural elements of Small HBs Protein (SHBs)



Основна предпоставка за ефикасността на ваксинацията срещу хепатит В -**имуногенност** (наличие на имунен отговор)-хуморален и клетъчен имунитет

- Хуморален имунитет- способност на ваксината срещу HBV да предизвика синтез на защитни **anti-HBs** антитела от имунната система.
- Основни характеристики за имуногенност при ваксинация срещу хепатит тип В – хуморален имунитет
- Минимален защитен титър на неутрализиращите **anti-HBs антитела > 10mIU/ml.**
- Много добър защитен титър на неутрализиращите **anti-HBs антитела > 100 mIU/ml.**

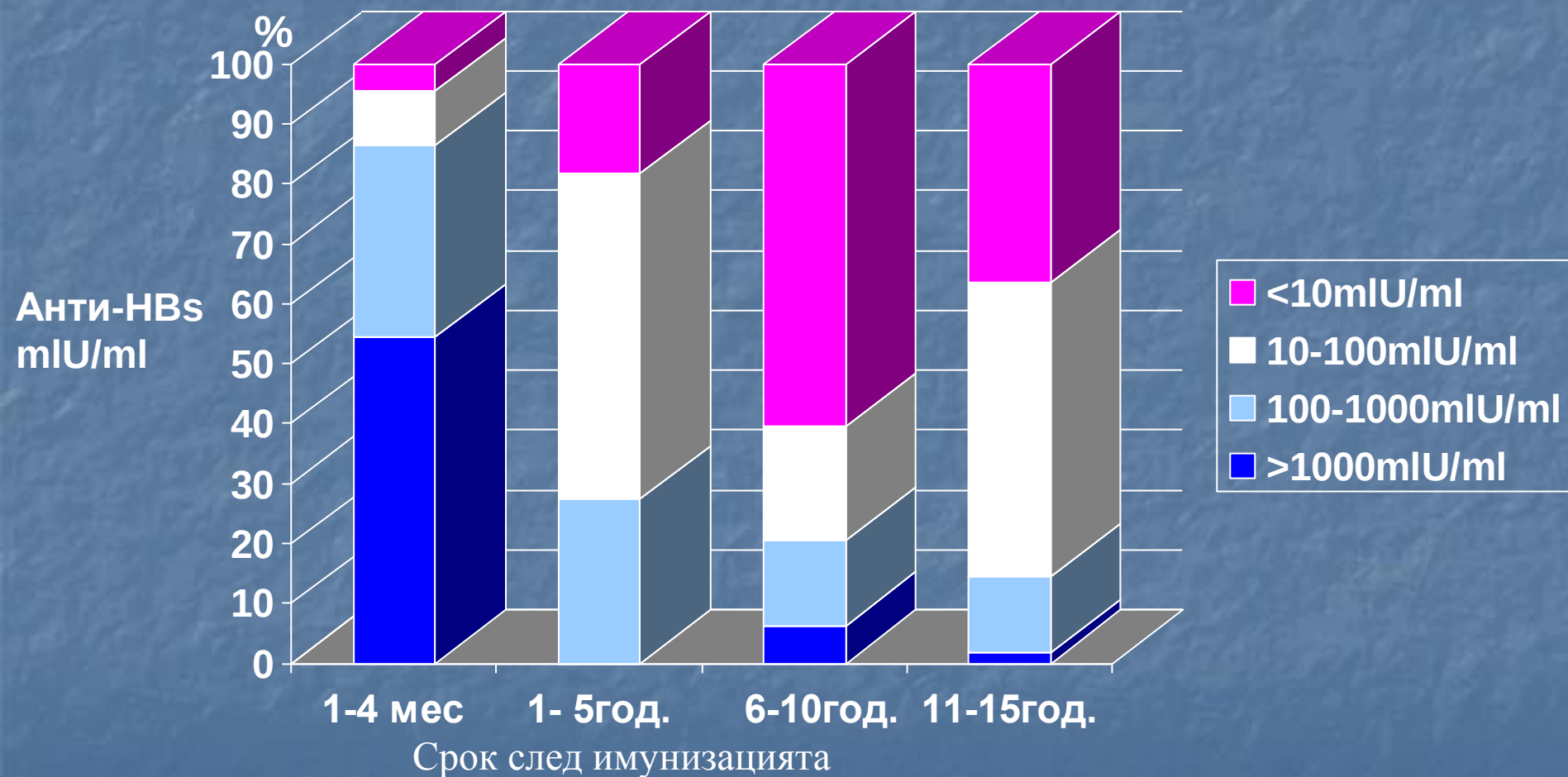
Препоръки на Европейска консенсусна група за имунизация срещу хепатит тип В

- Без бустерна доза при имуно-компетентни лица отговорили при първична имунизация **на този етап.**
- При рискови групи може да се приложи бустер за осигуряване на протективен имунитет.
- При имуно-компрометирани пациенти- редовно тестиране за anti-HBs и бустерна доза при титър на антитела под 10mIU/ml.
- При неотговорили повторен ваксинален курс и проверка на anti-HBs антитела.

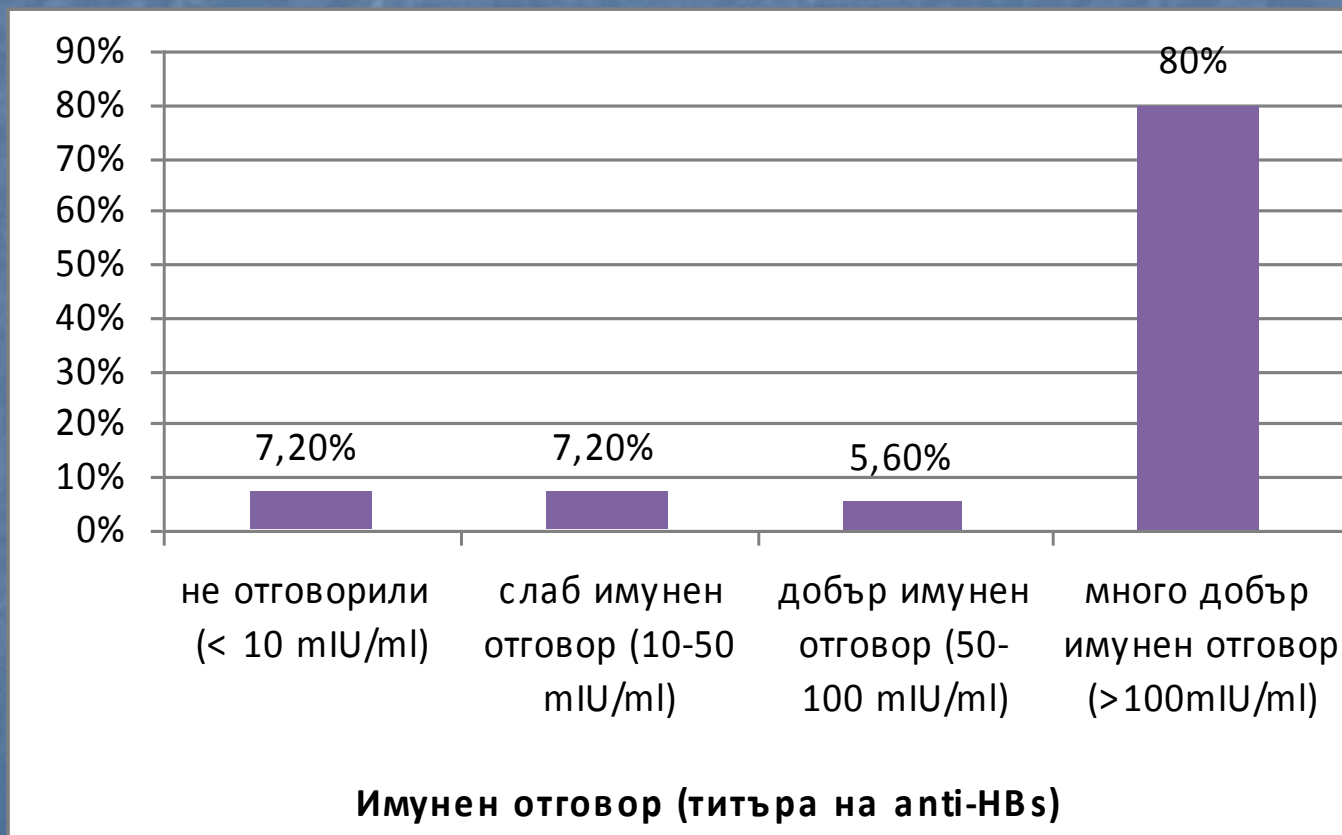
Цел на 4 проучвания проведени в България –
получаване на данни за имуногенност при
вакسينация срещу хепатит тип В

- Две проучвания на първичният имунен отговор при ваксинация с рекомбинатна ваксина срещу хепатит тип В **при възрастни – здравни работници**
- Две проучвания на първичният имунен отговор и продължителността на имунитета при ваксинация с рекомбинатна ваксина срещу хепатит тип В **при деца**

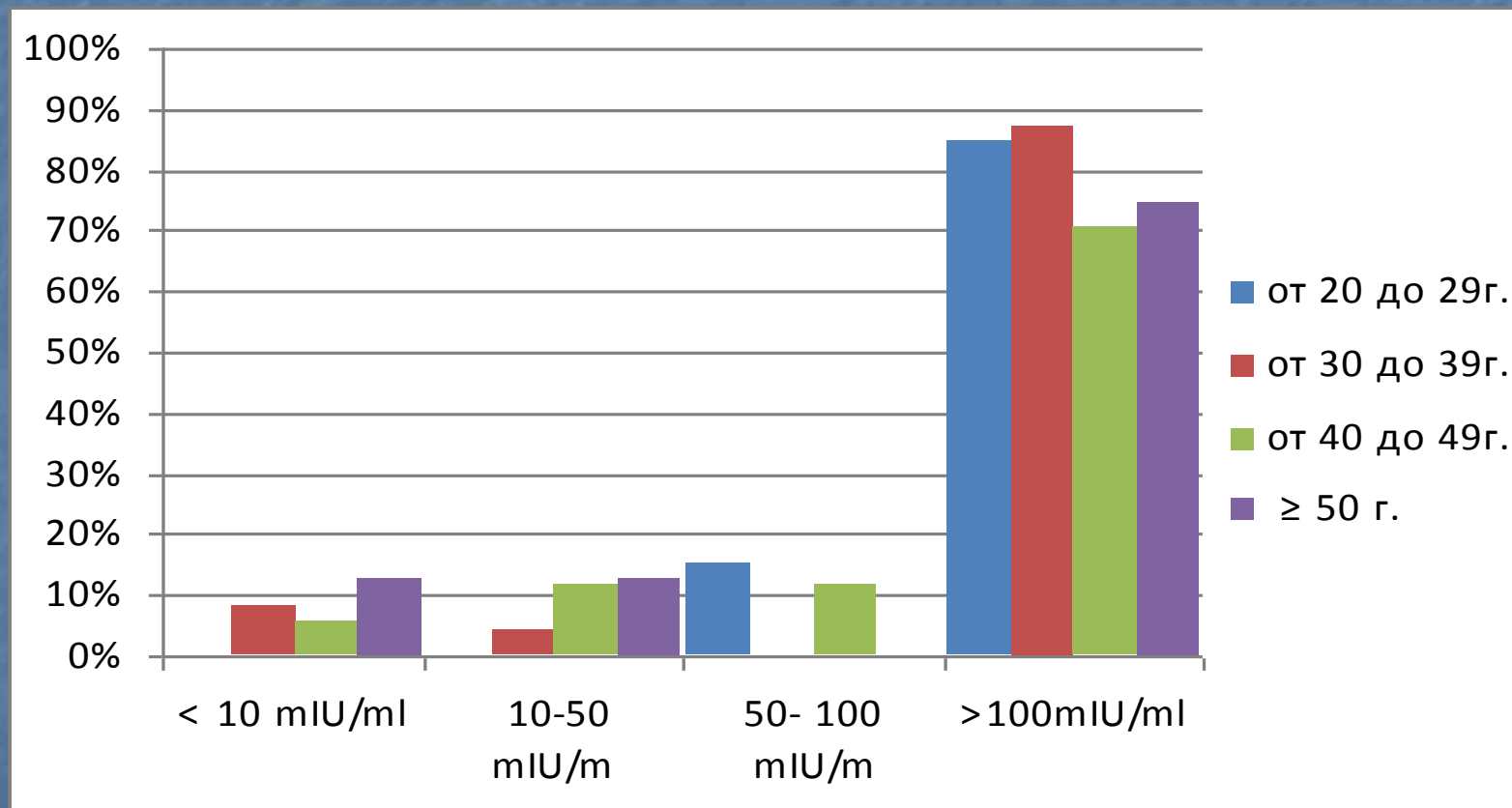
Проучване №1 - Титър на анти-HBs според срока след имунизация на МП (N = 129)



Проучване №2 Разпределение на медицинския персонал (n= 70) според титъра на anti-HBs антителата –първичен имунен отговор



Разпределение на титъра на поствакциналните антитела /anti-HBs/ по възрастови групи при първичен имунен отговор



Проучване №3 Имуногенност на рекомбинатна ваксина
срещу хепатит В -1-3 м. след първичен курс на
имунизация при **новородени деца**
98.6% >10mIU/ml; 93%> 100mIU/ml

Град	Брой деца	GMT /mIU/ml	/95% CI/
София	40	1361	/872;2 126/
Пловдив	43	725	/459;1202/
Варна	57	1037	/692;1555/
общо	140	1012	/786;1302/

- Проучване №4 Teoharov P.,KevorkyanA., Petrova N., Baltadzhiev I., Van Damme, P. Immune memory and immune response in children from bulgaria 5-15 years after primary hepatitis B vaccination *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2013 ,32 (1), pp. 51-53.

Ниво на серопротекция (anti-HBs $\geq$ 10 mIU/ml , %) и средна геометрична концентрация (GMC, mIU/ml)

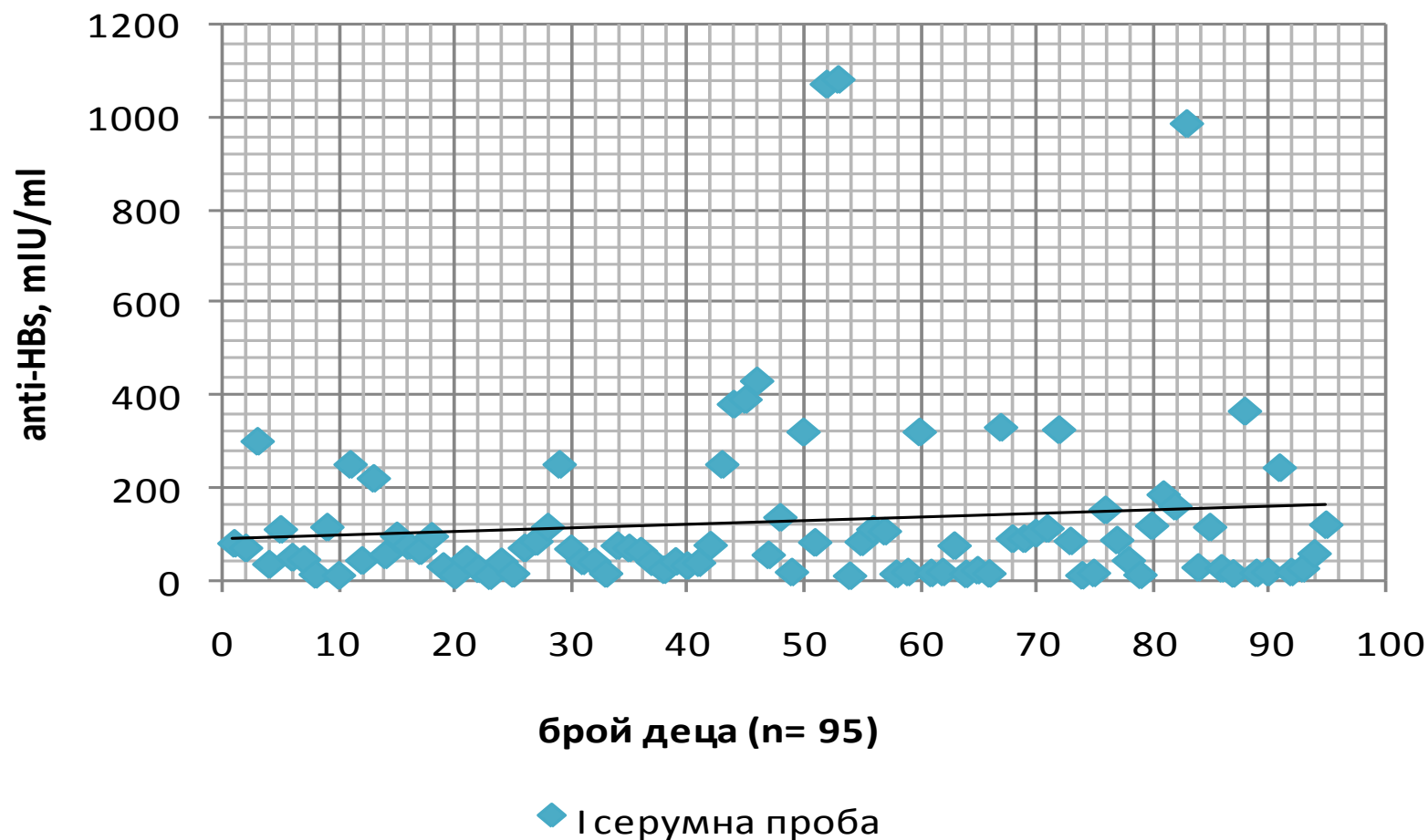
Години след Имунизация	Брой изследвани /n/	anti-HBs $\geq$ 10mIU/ml (%)	p	GMT mIU/ml
I гр. - 5 г	53	44 (84,6%*)	P<0.05	76.05
II гр. -10 г	52	29 (55.8%**)	P>0.05	58.1
III гр.-15г	36	22 (61,1%)		50.33
момчета	68	71,1%***	P>0.05	52.10
момичета	73	64.8%		55.93
Общ брой	141	68%		63.57

*сигнификанто по- високо ниво на сероконверсия при лица имунизирани преди 5г. (I гр.) спрямо имунизирани преди 10г.(II гр.) и преди 15г.(III гр.)

** несигнификантна разлика между нивото на сероконверсия при лица имунизирани преди 10г.(II гр.) и преди 15г.(III гр.)

*** несигнификантна разлика между нивото на сероконверсия по пол

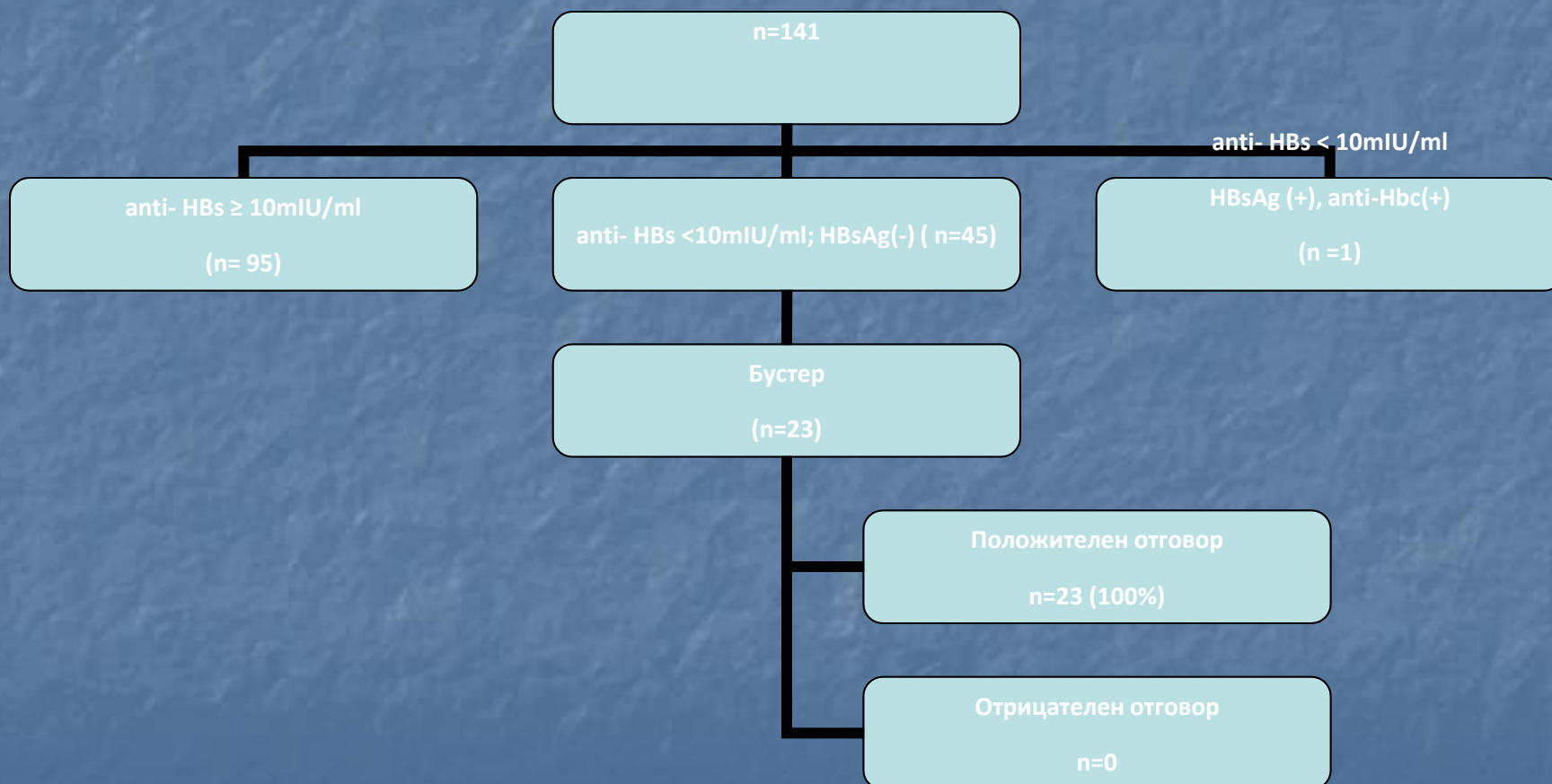
Разпределение на поствакциналните антитела при деца
(n=95) със стойности на
anti-HBs ≥ 10 IU/ml- GMC - **63,57 mIU/ml**



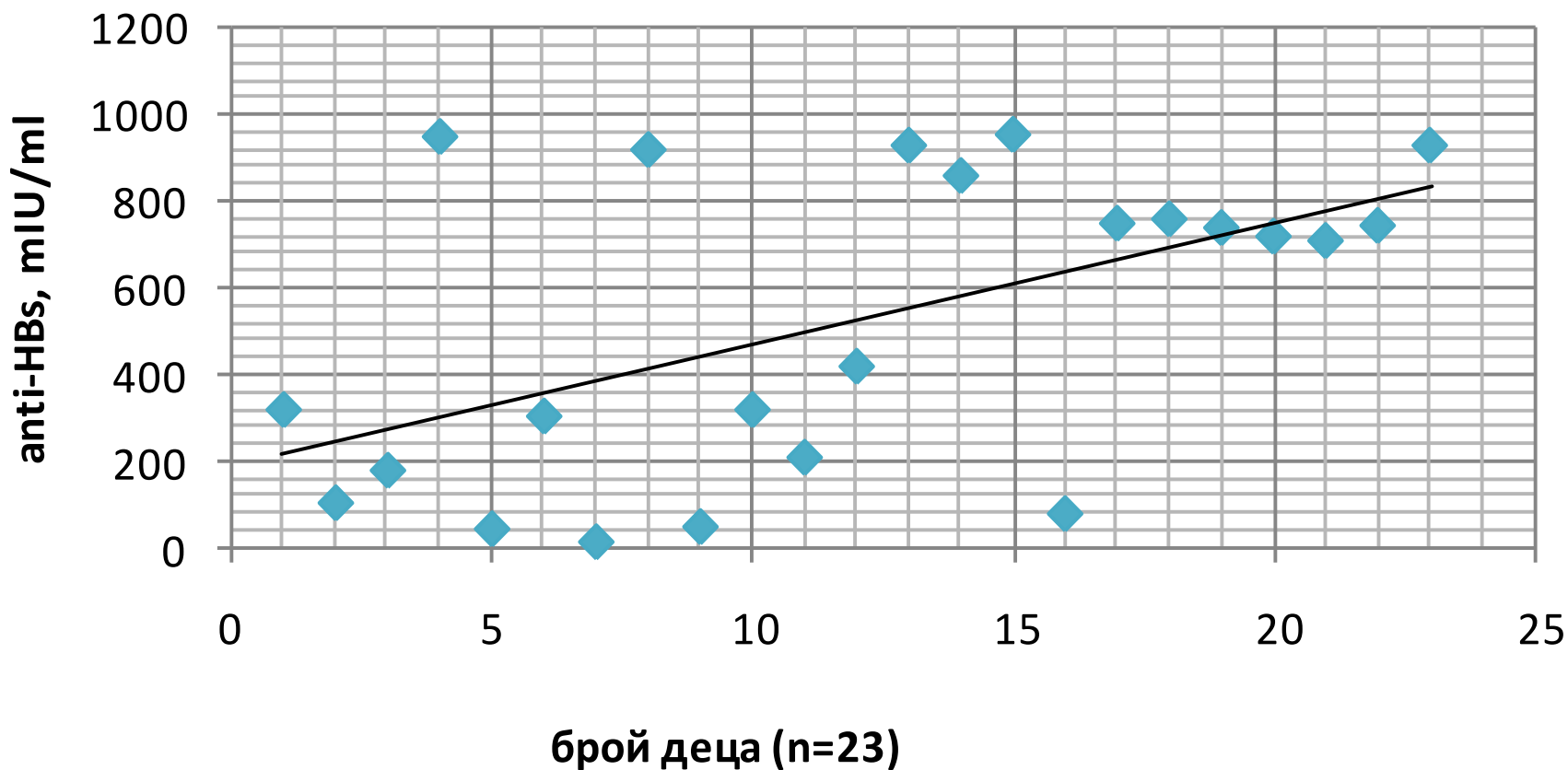
Алгоритъм за доказване на имунната памет след ваксинация



Резултат от изследването на анамнестичен имунен отговор (АИО) след бустерна доза ваксина при 23/45 деца със стойност на anti-HBs <10 IU/ml



Разпределение на поствакциналните антитела при деца с първоначална стойност на anti-HBs <10 IU/ml след бустерна доза ваксина- **GMT 337,38mIU**



◆ II серумна проба (след бустер)

Изводи

.

- Имунизацията с рекомбинантни ваксини срещу хепатит В осигурява надеждна и дълготрайна протекция.
- При спад на anti-HBs антителата под защитният титър, бустерна доза доказва наличието на имунна памет .