

Virology and genetic bases of vaccination of hepatitis B

Overview

Ekatrine Kipiani

The University of Georgia, School of Health Sciences

PhD Student, MD

Summary

Despite the age of study, the existence and widespread use of methods of specific prevention and treatment, hepatitis B remains an urgent medical problem. This problem is caused by severe forms and complications of the disease. The frequency of mutations in the genome of the etiological agent. The purpose of this work is to identify the causes of this relevance by analyzing literary sources.

Keywords: B Hepatitis, Vaccination, Immunization, HBsAg-antigen, Anti-HBs antibody.

Introduction:

Viral hepatitis B (HBV) is one of the most serious and vital health problems. In terms of latitude, incidence, severity and incidence of chronic forms with the transition to cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC), hepatitis B is economically damaged occupies a leading place in human infectious diseases (1-16).

Safe and effective vaccines for the prevention of hepatitis B have become available for mass use since 1981. In 1992, the World Health Organization (WHO) recommended that all countries evaluable mass vaccination of newborns in the state immunization schedules. Almost 10 years later, in 2003, 151 (79%) of 192 countries adopted a universal hepatitis B vaccination strategy, which includes vaccination of newborns, adolescents, health workers, and populations with an increased risk of infection with the hepatitis B virus (HBV) (5,17-27).

Global anti-epidemic measures lead to the need for their continuous and comprehensive assessment. The positive impact of mass vaccination can be assessed by reducing the frequency of detection of markers of hepatitis B virus infection in the population and the incidence rate of acute hepatitis B (AVH) and chronic hepatitis B (CVH), mortality from hepatitis B and its outcomes. There is another indicator on which mass vaccination can not exert its influence. This indicator - the average life expectancy (ALE) of the population.

When conducting mass immunization, the phenomenon of HBV genetic variability acquires particular importance. Due to the peculiarities of the virus replication mechanism, including the stage of reverse transcription, the HBV genome has a very high degree of variability, the highest among DNA-containing viruses (3,5, 28-36). The appearance in the HBV genome of mutations associated with the "vaccine escape", which allow you to escape from the vaccine ^ associated immune response, gives the virus an

Б ჰეპატიტის ვაქცინაციის ვირუსოლოგიური და გენეტიკური საფუძვლები. ლიტერატურის მიმოხილვა

ეკატერინე ყიფიანი

საქართველოს უნივერსიტეტი,

ჯანმრთელობის მეცნიერებების სკოლა

დოქტორანტი, საზოგადოებრივი ჯანდაცვა

რეზიუმე

ხანგრძლივი შესწავლის, სპეციფიკური პროფილაქტიკური საშუალებების, მკურნალობის სათანადო მეთოდების არსებობისა და ფართოდ გამოყენების მიუხედავად, B ჰეპატიტი პრაქტიკული და თეორიული მედიცინის ერთ-ერთ აქტუალურ პრობლემად რჩება. დაავადების მძიმე კლინიკური ფორმების, გართულებების, ეტიოლოგიური აგენტის გენომის მუტაციების სიხშირით პირობადებულია B ჰეპატიტისადმი პრაქტიკოს ექიმთა და მკვლევართა დიდი ინტერესი. წინამდებარე ნაშრომის მიზანს შეადგენდა, ჩვენს ხელთ არსებული ლიტერატურული წყაროების ანალიზის საფუძველზე ზემოაღნიშნული პრობლემის აქტუალობის წარმოჩენა და მისი მიზეზების ანალიზი.

საკვანძო სიტყვები: B ჰეპატიტი, ვაქცინაცია, იმუნოზაცია, HBsAg-ანტიგენი, ანტი- HBs ანტისხეული.

შესავალი:

B ჰეპატიტი დღემდე წარმოადგენს თანამედროვე მედიცინის ერთ-ერთ უმწვავეს პრობლემას. სიხშირის, მძიმე კლინიკური ფორმების და გართულებების (ღვიძლის ციროზი, ღვიძლის პირველადი კიბო) გამო იგი ეკონომიური ზარალის თვალსაზრისით ერთ-ერთ პირველ ადგილზეა ადამიანის ინფექციურ დაავადებებს შორის (1-16).

B ჰეპატიტის სპეციფიკური პროფილაქტიკისათვის მასობრივი ვაქცინაციის მეთოდი შემოღებულია 1981 წლიდან. 1992 წლიდან ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის რეკომენდაციით ვაქცინაცია ხორციელდება მსოფლიოს ბევრ ქვეყანაში. საყოველთაო ვაქცინაციის დაწყებიდან 20 წლის შემდეგ მსოფლიოს 192 ქვეყნიდან 151 -ში (79%) დანერგილი იყო საყოველთაო ვაქცინაციის სახელმწიფოებრივი პროგრამები, რაც ითვალისწინებდა ახალშობილთა, მოზრდილთა და რისკის მქონე ზრდასრულთა (მედიცინის მუშაკები) ვაქცინაციას (5,17-27) .

advantage in terms of vaccination against HB. Therefore, it becomes relevant to study the prevalence of such mutations and assess the degree of threat they may pose to the mass immunization program.

Viral hepatitis B - etiology, pathogenesis, clinic

HBV is a widespread human infection caused by hepatitis B virus; in clinically severe cases characterized by symptoms of acute liver damage and intoxication, different a variety of clinical manifestations and outcomes of the disease (1,8,9,37-42).

HBV belongs to the family Hepadnaviridae, to the genus Orthohepadnavirus.

The main characteristics of the viruses that make up this family are:

- ◇ predominant hepatotropism;
- ◇ development of persistent infection;
- ◇ the occurrence of a virus-associated primary liver cancer;
- ◇ presence of double stranded DNA (the smallest of all DNA) containing viruses, approximately 3200 nucleotides in length);
- ◇ particle size - 40-48 nm;
- ◇ the presence of virus nucleocapsid coated with envelope proteins;
- ◇ the presence of viral DNA polymerase;
- ◇ replication system, including the stage of reverse transcription;

Morphologically, HBV is a complex spherical particle with a diameter of 40-48 nm (42 nm on average). The particle consists of a nucleocapsid nucleus with a diameter of 28 nm, inside of which there is a double-stranded DNA, the terminal protein and the DNA polymerase enzyme. Bilipid layer with integrated viral proteins surrounds the icosahedral capsid.

HBV nucleic acid is represented by a double-stranded circular DNA molecule with a length of about 3,200 bp. The genome of the virus includes four genes: S-gene (encoding HBsAg), consisting of three sections Pre-S1, Pre-S2 and S; C-gene (encoding HBcAg), consisting of Reg-C and C; P-gene encoding a DNA polymerase, which has the function of reverse transcriptase; X-gene, responsible for the synthesis of X-protein. The high informative capacity of HBV DNA is ensured by the fact that the open reading frames partially overlap each other. HBV DNA is able to integrate (integrate) into the cell genome and persist in it for many years.

Inside the nucleocapsid of the Hepatitis B virus, in addition to viral DNA, is DNA polymerase. This enzyme is necessary for the completion of the single-stranded portion of the short HBV DNA chain inside the viral particle, as well as for viral replication in the hepatocyte, during which RNA-replicative mediator (pregenome) is formed with simultaneous transcription and translation.

საყოველთაო ვაქცინაციის ეფექტურობის შესაფასებლად აუცილებელია ისეთი მაჩვენებლების აღრიცხვა-გაანალიზება, როგორცაა დაავადების მწვავე და ქრონიკული კლინიკური ფორმების სიხშირე, დაავადების გართულებების სიხშირე, აგრეთვე მოსახლეობის სიცოცხლის საშუალო ხანგრძლივობის შესწავლა-შეფასება.

საყოველთაო იმუნიზაციის ფონზე, განსაკუთრებულ ყურადღებას საჭიროებს ეტიოლოგიური აგენტის გენეტიკური ცვლებადობების სრულყოფილი შესწავლა, მითუმეტეს, რომ B ჰეპატიტის ვირუსს გააჩნია რეპლიკაციის რიგი სპეციფიკურობანი, რაც თავის თავში მოიცავს შებრუნებით ტრანსკრიფციას (3,5, 28-36), B ჰეპატიტის ვირუსის გენომი გამოირჩევა ვარიანტურობის მაღალი ხარისხით; ამ მაჩვენებლით იგი ლიდერია დნმ-შემცველ სხვა ვირუსებს შორის. ვირუსული გენომის ცვლებადობა არაეფექტური ვაქცინაციის მიზეზი შეიძლება გახდეს, ამიტომ აუცილებელია მუტაციური შტამების შესწავლა, მათი გავრცელების მექანიზმების შეფასება, მუტაციის გამომწვევი მიზეზების დადგენა და მუტანტთა სელექციის ხელშემწყობი პირობების მაქსიმალური მინიმალიზაცია.

ვირუსული ჰეპატიტის ეტიოლოგია, პათოგენეზი და კლინიკა

ვირუსული B ჰეპატიტი ადამიანის ფართოდ გავრცელებული ინფექციაა, რომელსაც იწვევს B ჰეპატიტის ვირუსი. კლინიკურად იგი უპირატესად ვლინდება ღვიძლის მწვავე დაზიანებით და ინტოქსიკაციით; ხასიათდება კლინიკური მიმდინარეობისა და გამოსავალის მრავალფეროვნებით. (1,8,9,37-42).

B ჰეპატიტის ვირუსი მიეკუთვნება Hepadnaviridae-ის ოჯახს და Orthohepadnavirus-ის გვარს. ამ ოჯახში გაერთიანებულ ვირუსთა საერთო მახასიათებლებია:

- უპირატესად ჰეპატოტროპიზმი;
- პერსისტირებადი ინფექციების განვითარება;
- ღვიძლის პირველადი ვირუს – ასოცირებული კიბოს წარმოქმნა;
- ორჯაჭვიანი დნმ;
- ვირუსის ზომა 4048 ნმ;
- გარსის ცილებით დაფარული ნუკლეოკაფსიდის არსებობა;
- ვირუსული დნმპოლიმერაზის არსებობა;

During penetration into the cell, elongation (extension) of the short ("plus") DNA chain occurs. In the nucleus, cellular DNA-dependent RNA polymerase synthesizes RNA of 3500 nucleotides (pregenome) and smaller mRNA for the synthesis of viral proteins. Then pregenome and viral DNA polymerase are packaged into a newly synthesized capsid, which is transferred to the cytoplasm. This is where the pregenome reverse transcription occurs. It synthesizes a new "minus" -to DNA.

After the completion of the synthesis of the miUS-DNA, the pregenomic RNA is destroyed. Virionic DNA polymerase on the "minus" chain synthesizes the "plus" chain. Viral DNA, now double-stranded, can exist in the cell for quite some time and return to the nucleus for the next replication cycle. If a new virus particle does not undergo further replication, then the formed nucleocapsid, passing through the cell membrane, becomes covered by supercapsid, buds from the cell, and the extension of the short plus-chain DNA immediately stops in it. That is why the length of this thread varies. In the typical acute form of hepatitis B, the following serological markers consistently appear in the blood: HBsAg, HBeAg and antibodies (IgM, IgG): anti-HBcAg, anti-HBeAg and anti-HBsAg (2, 13,26,42-47).

A characteristic feature of HBV is the formation during replication of an excess of subviral particles, which consist of a bilipid layer of the cell membrane, expressing HBsAg on the surface. The number of such particles reaches 1014 ml of blood serum (4,37,43,47,48).

HBV is considered to be one of the most variable DNA-containing viruses, the frequency of synonymous substitutions in the HBV genome is 4.57×10^{-5} / site / year . The complex cycle of HBV replication, including the stage of reverse transcription, provides its increased mutational potential. Variants are identified HBV that has mutations in all genes of the virus. Currently, more than 150 mutant variants of HBV have been described (49,50,51).

One of the main properties of the virus, providing a wide distribution of HBV, is its high infectivity. To infect HBs, from 10 to 100 virus particles are sufficient. The concentration of viral particles in the blood serum with the presence of HBsAg ranges from 101 particles in 1 ml to amounts that are not available for detection using immune electron microscopy. The high resistance of HBV to various environmental influences also provides for the wide distribution of HBV. HBV enters the human body directly into the blood (with parenteral interventions, blood transfusions) or through the mucous membranes, damage to the skin (during sexual intercourse, close household contact), vertical transmission, causing primary viraemia. The spectrum of HBV infection is diverse. From acute hepatitis (including the fulminant, or fulminant form) to chronic hepatitis, which can turn into CP and primary liver cancer (7, 52,53).

-რეპლიკაციის ისეთი სისტემა, რომელიც თავის თავში მოიცავს შებრუნებით ტრანსკრიფციასაც.

მორფოლოგიურად B ჰეპატიტის ვირუსი წარმოადგენს 40-48 ნმ-ის დიამეტრის მქონე, რთული აგებულების სფერულ ნაწილაკს. იგი შედგება 28 ნმ დიამეტრის მქონე ნუკლეოკაფსიდის ბირთვისაგან, რომლის ცენტრში მოთავსებულია ორჯაჭვიანი დნმ, რგოლის ფორმის ცილა და ფერმენტი-დნმ-პოლიმერაზას შრე, რომელიც ინტეგრირებულია კაფსიდში არსებულ ცილასთან.

B ჰეპატიტის ვირუსის ნუკლეინის მჟავა წარმოდგენილია ორჯაჭვიანი დნმ-ს რგოლისებური მოლეკულით. ვირუსის გენომი შეიცავს 4 გენს: S-გენი (ახდენს HBsAg-ს კოდირებას), იგი შედგება 3 უბნისაგან: Pre-S1, Pre - S2 და S ; C-გენი (ახდენს HBcAg ს კოდირებას), იგი შედგება PreC და C უბნებისაგან; P- გენი, იგი ახდენს დნმ-პოლიმერაზას კოდირებას, რომელსაც შებრუნებითი ტრანსკრიპტაზის ფუნქცია გააჩნია; X - გენი, იგი პასუხისმგებელია X-ცილის სინთეზზე.

B ჰეპატიტის ვირუსის დნმ-ს დიდი ინფორმაციული ტევადობა გაპირობებულია იმ გარემოებით, რომ გენების ღია უბნები გადაფარულია ერთი-მეორის მიერ. B ჰეპატიტის ვირუსის დნმ-ს აქვს მასპინძელი უჯრედის გენომში ჩაშენების-ინტეგრირებისა და მასში მრავალი წლის მანძილზე შეცვრება-შენახვის უნარი.

B ჰეპატიტის ვირუსის ცენტრში, გარდა ვირუსული დნმ-სა, მოთავსებულია დნმ-პოლიმერაზაც; ეს ფერმენტი აუცილებელია უჯრედში ერთჯაჭვიანი დნმ-ს მოკლე ჯაჭვის ასაგებად, აგრეთვე ჰეპატოციტში ვირუსის რეპლიკაციისათვის. რეპლიკაციის პროცესში ხორციელდება რნმ-რეპლიკატორული შუამავლის, ანუ პრეგენომის წარმოქმნა, რაც ხორციელდება პარალელურად ტრანსკრიპციითა და ტრანსლაციით. მასპინძელი უჯრედში შეწრისას დნმ-ს მოკლე («პლიუს») ჯაჭვი იწყებს დაგრძელებას (მორგებას); ბირთვში დნმ-დამოკიდებულ რნმ-პოლიმერაზა ახდენს 3500 ნუკლეოტიდის შემცველ და შედარებით მცირე ზომის მატრიცული რნმ-ს სინთეზს, ეს უკანასკნელი აუცილებელია ვირუსული ცილების სინთეზისათვის. შემდგომ პრეგენომი და ვირუსული დნმ-პოლიმერაზა მოთავსდებიან ახლადსინთეზირებულ კაფსიდში, კაფსიდი, თავის მხრივ, თავსდება მასპინძელი უჯრედის ციტოპლაზმაში. აქ ხორციელდება პრეგენომის

The most common variant of the course is an acute cyclic form, in which four periods are distinguished: incubation, prodromal (preicteric), jaundice (height of the disease) and convalescence. According to the severity of the disease, AHB is divided into hepatitis, which has a mild, moderate, severe course, including fulminant hepatitis, which in most cases results in the death of the patient. In adults and older children, usually acute hepatitis occurs in mild and moderate form. In most cases, the GB ends in recovery. Antibodies to HBsAg and HBcAg of the HBV virus, which have been circulating for many years, persist in reconvalescence (1, 32,53-61).

In 5-10% of cases, the disease takes a protracted or persistent course. The development of CHB depends on the age when the infection occurred. With perinatal infection (especially if the mother has HBeAg), CHB develops in 90% of cases, with infection between the ages of one and five years - in 20-50%, and among adults - in 5% (62-64).

Chronic hepatitis B is a long-lasting inflammatory liver disease caused by HBV, which can turn into a more severe disease - cirrhosis, remain unchanged or regress under the influence of treatment or spontaneously. The main criterion for attributing the disease to CHB is the preservation of diffuse inflammation of the liver for more than 6 months. In most cases, CHB is asymptomatic. (11, 34, 64-70). The result of an active process with the development of severe complications (CP and HCC) can be a complete loss of working ability. A study in Taiwan has shown that the percentage of deaths from cirrhosis of the liver or primary cancer among patients with chronic hepatitis B is from 15% to 25% (71-80).

Genotypes and Serotypes of Hepatitis B Virus, Mutations in HbsAg

Directly related to vaccine prevention of HBV, is the study of the genetic and serotypic diversity of the virus. Based on the degree of difference in the nucleotide sequence of the complete genome, exceeding 8%, or 4.1%, the analysis of the nucleotide sequences of the S-gene results in the classification of HBV into genotypes. (77,81).

Distinguish 8 genotypes of VGV designated by Latin letters A-H which in turn divide into subgenotypes which designate by figures (A1, A2, B1, etc.). Researches on molecular epidemiology of VGV showed that the genotype is most widespread in Northwest Europe, North America and Africa. Genotypes in and With circulate in Asia. The genotype of D is the most widespread around the world, meets on all continents, however prevails in the Mediterranean region, the Middle East and India. The genotype E is revealed in Africa, F genotype mainly in the New World. The genotype of G is described in North America and in France, and a genotype of N - in Central America, Mexico and the USA (California), and as well as F genotype, it is considered a genotype of the native population of America (82-85).

შებრუნებითი ტრანსკრიფცია, რაზეც სინთეზირდება დნმ-ს ახალი «მინუს ჯაჭვი».

დნმ-ს «მინუს» ჯაჭვის სინთეზის შემდეგ პრეგენომული რნმ იზღება. ვირიონული დნმ-პოლიმერაზა ახორციელებს «პლიუს» ჯაჭვის სინთეზს «მინუს» ჯაჭვზე. ასე სინთეზირდება ვირუსული ორჯაჭვიანი დნმ; იგი შეიძლება დაყოვნდეს უჯრედში საკმაოდ ხანგრძლივად, ან დაუბრუნდეს ბირთვის რეპლიკაციის შემდგომი ციკლის განსახორციელებლად. იმ შემთხვევაში, თუ ასეთი ვირუსული ნაწილაკი არ ექვემდებარება შემდგომ რეპლიკაციას, მაშინ ახლადფორმირებული ნუკლეიკაფსიდი, გაივლის რა, უჯრედულ მემბრანას, იფარება სუპერკაფსიდით, გამოეყოფა უჯრედს ერთგვარი კვირტის სახით. მის შიგნით ყოვნდება ან ჩერდება დნმ-ს მოკლე «მინუს» ჯაჭვის დაგრძელების პროცესი. ამიტომ, ამ ჯაჭვის სიგრძე არაა სტანდარტული და იგი ვარირებს.

B ჰეპატიტის ტიპურად მიმდინარე მწვავე ფორმის დროს სისხლში თანმიმდევრობით გამოვლინდება შემდეგი სეროლოგიური მარკერები: HBsAg, HBeAg და ანტი - HBcAg, ანტი - HBeAg, ანტი-HBsAg, IgM და IgG კლასის ანტისხეულები.(2, 13,26,42-47). რეპლიკაციის პროცესში ჭარბი სუბვირუსული ნაწილაკების წარმოქმნა B ჰეპატიტის ვირუსისათვის დამახასიათებელი ნიშანია, ეს ნაწილაკები შედგებიან უჯრედული მემბრანის ბილიპიდური შრისაგან ექსპრესირდებიან HBsAg-ს ზედაპირზე. ასეთი ნაწილაკების რაოდენობა 1 მლ სისხლის შრატში 10¹⁴-ს შეადგენს. (4,37,43,47,48). მიჩნეულია, რომ გენიმის სინინიმური ცვალებადობის სიხშირის მიხედვით, B ჰეპატიტის ვირუსი ლიდერია დნმ-ს სემცველ სხვა ვირუსებს შორის, ცვალებადობის სიხშირე შეადგენს 4.57x10⁻⁵/საიტ./წელი/. B ჰეპატიტის ვირუსის რეპლიკაციის რთული ციკლი, რომელიც შებრუნებით ტრანსკრიფციასაც მოიცავს, წარმოადგენს მაღალი მუტაციური პოტენციალის მიზეზს. იდენტიფიცირებულია ვირუსის ისეთ ვარიანტები, რომლებშიც მუტაციური უბნები ყველა გენშია ლოკალიზებული. სადღესოდ შესწავლილია B ჰეპატიტის ვირუსის 150 მუტაციური ვარიანტი. (49,50,51).

B ჰეპატიტის ვირუსის ფართოდ გავრცელების ერთ-ერთი მიზეზი არის მისი მაღალი ვირულენტობა. დაინფიცირებისათვის საკმარისია 10-დან 100-მდე ვირუსული ნაწილაკი. HBsAg-ს შემცველ 1მლ

In the 1970th by means of a method of immunodiffusion the serological heterogeneity of VGV was established. It was shown that the antigenic HBsAg complex includes several determinants: the general determinant - and (three couples of its option - a1, a2 and a3), two couples of allelic or substandard determinants of d or at and or w (four options — w1, by w2, w3, w4 are identified) and additional (minor) determinants x, f, t, n, g, to, q. The combination of antigenic determinants of HBsAg defines its serotype. Nine main serotypes of VGV { ayw1, ayw2, Aum> 3 are allocated, to ayw4, ayr, adrq, adrq, adw2, adw4) and five more rare (awr, adrw, adyr, adyw, adywr) (86).

Later the molecular foundation of serological distinctions of VGV was laid. It turned out that variations in the amino-acid sequence of a product of a S-gene in positions 122 and 160 define specificity of d/y and w/r, respectively (88), and the basis in position 127 influences the choice of subdeterminants and, designated as w1/w2, w3 and w4 (89).

In terms of vaccinal prevention of GV the most important issue is the genetic variability of VGV in the site of a d-determinant. The protective immunity which is formed as a result of vaccination is caused by development of neutralized HBsAg of antibodies (anti-HBs) specific to a ^-determinant. Development of neutralized antibodies to an adeterminant provides cross protection against VGV of all genotypes. The termination of the VGV-infection is almost always connected with seroconversion of HBsAg on anti-HBs. However in some sporadic cases of GV which developed despite the carried-out vaccination at patients HBsAg and anti-HBs at the same time come to light.

General for all options of VGV and a determinant is the main immunogene epitope of HBsAg. It is located between amino-acid positions 122 and 137, and 139 and 149 and forms two conformational loops supported by several disulfide bridges.(89)

In spite of the fact that there is a correlation between genotypes and serotypes of VGV, some serotypes can treats more than one genotype, or on the contrary, one genotype can code several serotypes as it is shown, for example, for a subgenotype of D2 coding serotypes of ayw3 and ayw4 (90).

Studying of a variety of serotypes of VGV in various regions of the world showed a prevalence of one of serotypes in this or that territory. All territory of the globe can be divided into four zones:

- ◇ the zone "Y" (HBsAg/qy) - the Middle East, Iran, Pakistan, East Mediterranean, the South European countries, Africa;
- ◇ the zone "D" (HBsAg/aaf) - the Northern and Central regions of Europe, America and Africa, Thailand, Indonesia, New Guinea; - the zone "R" (HBsAg/aJr) - Southeast Asia (China, Japan, Korea), the Far East;
- ◇ the mixed zone - the central areas of Oceania (24, 90).

სისხლის შრატში ვირუსული ნაწილაკების კონცენტრაცია ვარირებს 100000 ნაწილაკიდან, ნაწილაკთა იმ რაოდენობამდე, რომლის აღრიცხვაც შესაძლებელია იმუნური ელექტრონული მიკროსკოპის მეთოდით. ზოგიერთ შემთხვევაში ვირუსული ნაწილაკის პოვნა შესაძლებელია 100000-ჯერ განზავებულ დაინფიცირებული სისხლის შრატის 1მლ-შიც კი. მიაჩნიათ, რომ B ჰეპატიტის ვირუსის დაავადების გამოწვევის უნარი თითქმის 100-ჯერ აღემატება აივ-ინფექციის გამომწვევი ვირუსის ანალოგიურ მაჩვენებელს. B ჰეპატიტის ვირუსის ფართოდ გავრცელების ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი მიზეზი არის, აგრეთვე, მისი მაღალი მდგრადობა რიგი გარემო ფაქტორებისადმი. (7, 52,53).

B ჰეპატიტის ვირუსი მოხვდება რა, ადამიანის სისხლში (უშუალოდ სისხლში – პარენტერალური მანიპულაციების ან ჰემოტრანსფუზიის დროს, დაზიანებული ლოწოვანი გარსიდან ან კანიდან-სქესობრივი კავსირის ან მჭიდრო საყოფაცხოვრებო კონტაქტის დროს, ვერტიკალური გადაცემისას) იწვევს პირველად ვირუსემიას. B ჰეპატიტის ვირუსის მიერ გამოწვეული ინფექციური დაავადების კლინიკური გამოვლინებანი მრავალგვარია: მწვავე ჰეპატიტით დაწყებული (მათ შორის ელვისებურად ან ფულმინანტურად მიმდინარე), ქრონიკული ჰეპატიტით დამთავრებული, რომელიც, თავის მხრივ, შეიძლება გადაიზარდოს ღვიძლის ციროზში ან ღვიძლის პირველად კიბოში (1, 32,53-61) .

ყველაზე ფართოდ გავრცელებულია B ჰეპატიტის მწვავე ციკლური ფორმა. განარჩევენ მის 4 პერიოდს; ესენია: ინკუბაციური, პროდრომული (გაყვითლებამდელი), გაყვითლების (დაავადების გამოვლენის) და რეკონვალესცენციის. დაავადების სიმწვავის მიხედვით განარჩევენ B ჰეპატიტის შემდეგ ფორმებს: მსუბუქად მიმდინარე, საშუალო სიმძიმით მიმდინარე, მძიმედ მიმდინარე და ფულმინანტური. ამ უკანასკნელს, უმეტეს წილად, ლეტალური გამოსავალი აქვს. მოზრდილებში და უფროსი ასაკის ბავშვებში B ჰეპატიტი, უპირატესად, მსუბუქი ან საშუალო მძიმე ფორმით მიმდინარეობს. ამ ასაკობრივ ჯგუფში მწვავე B ჰეპატიტი გამოჯანმრთელებით მთავრდება. რეკონვალესცენტის სისხლის შრატში მრავალი წლის მანძილზე ცირკულირებენ ანტი-HBsAg-ს და ანტი-HBcAg-ს ანტისხეულები. 5-10% შემთხვევაში დაავადება სეიდლება მიმდინარეობდეს

In terms of vaccinal prevention of GV the most important issue is the genetic variability of VGV in the site and - determinants. It is connected with the fact that the protective immunity which is formed as a result of vaccination is caused by development of neutralized HBsAg of antibodies (antiHbs), specific to a d-determinant. Development of neutralized antibodies to and - a determinant provides cross protection against VGV of all genotypes. The termination of the VGV-infection is almost always connected with seroconversion of HBsAg on anti-HBs. However in certain cases, when the disease of GV developed despite the carried-out vaccination, at patients HBsAg and anti-HBs at the same time come to light. The analysis of the virus isolates emitted from such cases showed existence of mutations in and - HBsAg determinant. The mutant HBsAg allocated from patients at the researches in vitro was not distinguished monoclonal or poliklonalntm by the antibodies specific for and - determinants of "wild" type. Therefore mutations in an adeterminant of HBsAg in amino-acid positions 124 - 148 consider as connected with avoiding of a virus of an immune response of an organism (91).

Because of overshoot of the open reading frames in a genome of a virus coding HBsAg and a virus polymerase, mutations in and - a determinant can lead to mutations in a polymerase that can lead to development of medicinal stability of a virus. In turn, the mutations in a polymerase gene arising in a virus genome during anti-virus therapy and leading to development of medicinal stability can cause mutations in HBsAg. It was shown that mutations in a polymerase of VGV rtV173L rtL180M rtM204V lead to emergence of replacements in HBsAg sE164D sI195M that is followed by weakening of binding of HBsAg neutralized antibodies. Though decrease in binding was not full as it is observed for a classical mutation of "vaccinal flight" of sG145R, it was considerable in comparison with VGV of wild type (51, 92,93).

It shows that under the influence of anti-virus therapy emergence and selection of options of VGV avoiding neutralized action of postvaccinal anti-HBs is possible. Distribution to populations of such options of VGV poses a threat for the persons who are earlier vaccinated against GV and threatens efficiency the program of vaccinal prevention of GV. The role of the virus options bearing mutations in a d-determinant in emergence of cases of failure of vaccination against GV is obvious. However not at all patients with the VGV-infection who were earlier vaccinated against GV mutations in and - a determinant come to light. For example, in the research conducted in Singapore only in 16 of 41 cases of failure of vaccination mutations in and - a determinant, and among 27 vaccinated were revealed, but VGV-infitsirovannykh children on Taiwan only at 6 mutations in this site of a virus genome were revealed. Also, among 24 children in China vaccinated against GV, but at which Vgvinfektion was revealed later only at 4 replacements in and - a determinant were revealed. n many cases

მძიმე ან პერსისტირებული ფორმით. ქრონიკული B ჰეპატიტის განვითარებისათვის გადამწყვეტი მნიშვნელობა აქვს პაციენტის ასაკს დაინფიცირებისას.

პერინატალური დაინფიცირებისას (მიტუმეტეს, თუ დედას სისხლში აქვს HBeAg) ქრონიკული B ჰეპატიტი ვითარდება 90% შემთხვევაში, იგივე მაჩვენებელი 1-დან 5-წლამდე ასაკის ბავშვების დაინფიცირებისას შეადგენს 20-25%-ს, მოზრდილი ასაკის ბავშვების დაინფიცირებისას კი-მხოლოდ 5% -ს (62-64).

ქრონიკული B ჰეპატიტი წარმოადგენს ხანგრძლივად მიმდინარე ღვიძლის ანთებით პროცესს, რომელიც შეიძლება გადაიზარდოს უფრო მძიმე დაავადებებში-ღვიძლის ციროზში, არ განიცადოს ამათუიმ სახის ცვლილება ან რეგრესირდეს მკურნალობის ფონზე ან სპონტანუტად. ინფექციური დაავადების B ჰეპატიტად მიკუთვნებისათვის აუცილებელ კრიტერიუმს წარმოადგენს ხანგრძლივად მიმდინარე (6 თვე და მეტი) ღვიძლის დიფუზურად მიმდინარე ანთება. უმეტეს შემთხვევაში ქრონიკული B ჰეპატიტი მიმდინარეობს უსიმპტომოთ. აქტიურად მიმდინარე პროცესის დროს შეიძლება განვითარდეს მძიმე გართულებები: ღვიძლის ციროზი ან ღვიძლის პირველადი კიბო, რაც შრომისუნარიანობის სრულად დაკარგვის მიზეზი ხდება (11, 34, 64-70) . ჩატარებული კვლევებით დადგენილია, რომ ქრონიკული B ჰეპატიტით დაავადებულებში ღვიძლის ციროზითა და ღვიძლის პირველადი კიბოთი სიკვდილიანობის მაჩვენებელი მერყეობს 15%-დან 25%-მდე (71-80).

B ჰეპატიტის ვირუსის გენოტიპები და სეროტიპები:

B ჰეპატიტის ვაქცინაციის ეფექტურობაზე მნიშვნელოვან გავლენას ახდენს B ჰეპატიტის ვირუსის გენოტიპები და სეროტიპები; ამდენად, ამ საკითხის სრულფასოვანი შესწავლა B ჰეპატიტის პროფილაქტიკისათვის გადამწყვეტი და აუცილებელია. B ჰეპატიტის ვირუსის გენოტიპებად დაყოფას საფუძვლად უდევს S გენზე ნუკლეოტიდური თანამიმდევრობის შეფასება. განსხვავებულ გენოტიპად მიჩნევისათვის აუცილებელია ამ თანამიმდევრობათა შორის განსხვავება მერყეობს 4,1%-დან 8%-მდე (77,81) .

at the subsequent observation registered a positive take of identification of anti-HBs that says that these patients should responded to vaccination. Thus, mutations in an adeterminant do not explain the most part of cases of failure of vaccination. The prenatal transplacentary infection of VGV or a perinatal infection from mothers with high virus loading of VGV can be their reason. Nevertheless, cases of failure of vaccination at children at whom markers of infection of VGV appeared after the birth after a while that excludes the probability of a prenatal or perinatal infection (75) are described. There is a hypothesis according to which the d-determinant can not be the only or main protective epitope of vaccinal HBsAg. The research in which chimpanzees, immunized were commercial vaccine against GV containing HBsAg of "wild" type unreceptive to the subsequent infection of VGV, bearing a mutation in and - a determinant is described. Apparently, animals remained protected without participation of neutralized antibodies, specific to a d-determinant, (49,88). Similar data were obtained other researchers at experimental infection of a chimpanzee with the virus, mutant after an adeterminant, bearing a classical mutation of "vaccinal flight" of sG145R. Immunized standard commercial vaccine against GV of a chimpanzee was unreceptive to infection with a mutant of SG145R (18,94).

The provided data demonstrate that, perhaps, other epitopes in HBsAg, in addition to l determinant, can have protective properties and provide neutralization of VGV.

The facts given above indicate importance in terms of post-vaccinal protection against infection of VGV of other sub-determinants of HBsAg (d/y. w/r). At a meeting of an organism, immunized against GV, with the virus bearing a mutation in "-a determinant, protection against infection will happen due to neutralization of a virus antibodies not to an adeterminant, namely to these subdeterminants. In this regard essentially important is use in the program of mass immunization against GV of the vaccinal drugs bearing the subdeterminants, the most widespread in the concrete territory.

Vaccines Against Hepatitis B. Schemes of Vaccination:

Now from the known parenteral viral hepatitis, only GV can be warned by means of specific prevention. It should be noted that applying vaccines against GV, it is possible to warn also cases of simultaneous infection with viruses of hepatitis B and D because pathological action of the last can take place only in the presence of replication of VGV (6,94).

So-called "plasma" vaccines which received allocation from plasma of persons with chronic Vgvinfection of high cleaning HBsAg with its additional inactivation were originally developed. Results of use of these vaccines, since 1982, proved their safety, weak reactogenicity, high immunogene activity (triple introduction provided emergence of anti-HBs in protective concentration at 87-95%

განარჩევნ B ჰეპატიტის ვირუსის 8 გენოტიპს, რომელთაც აღნიშნავენ ლათინური ასოებით A-დან H-მდე, და რომლებიც, თავის მხრივ, იყოფიან სუბგენოტიპებად, მათ აღნიშნავენ ციფრებით (A1, A2, B1 და ა.შ.). B ჰეპატიტის ვირუსის მოლეკულურ-ეპიდემიოლოგიურმა შესწავლამ აჩვენა, რომ ჩრდილო-დასავლეთ ევროპაში, ჩრდილო ამერიკასა და აფრიკაში უმეტეს წილად გავრცელებულია A გენოტიპი; D გენოტიპი პრევალირებს ხმელთაშუაზღვისპირეთში, ახლო აღმოსავლეთსა და ინდოეთში; E გენოტიპი-აფრიკაში; F გენოტიპი კი – სამხრეთ ამერიკაში; G გენოტიპი უპირატესად გვხვდება ჩრდილოეთ ამერიკასა და საფრანგეთში; H გენოტიპი – ცენტრალურ ამერიკაში, მექსიკასა და აშშ-ში (კალიფორნიაში). გენოტიპი H, ისევე როგორც გენოტიპი F, ითვლება ამერიკის აბორიგენი მოსახლეობის გენოტიპად (82-85).

1970-იანი წლებში იმუნოდიფუზიის მეთოდით დადგენილი იქნა B ჰეპატიტის ვირუსის სეროლოგიური ჰეტეროგენულობა. გამოვლინდა, რომ ანტიგენური კომპლექსი HBsAg, თავის თავში მოიცავს რამოდენიმე დეტერმინანტს: ზოგადი დეტერმინანტი – a (იდეტიფიცირებულია მისი ვარიანტების 3 წყვილი: a1, a2, a3), ორი წყვილი ალელური ან ქვეტუპური დეტერმინანტი d ან y და r ან w (მისი 4 ვარიანტით w1, w2, w3, w4) და დამატებით (მინორული) დეტერმინანტები x, f, t, n, g, k, q. HBsAg ანტიგენური დეტერმინანტების ერთობლიობა განსაზღვრავს მის სეროტიპს. გამოყოფილია B ჰეპატიტის ვირუსის 9 ძირითადი სეროტიპი {ayw1, ayw2, aym>3, ayw4, ayr, adrq, adrqt, adw2, adw4} და 5 იშვიათი სეროტიპი {awr, adrw, adyr, adyw, adywr }(86). . მოგვიანებით ნაპოვნი იქნა B ჰეპატიტის ვირუსის სეროლოგიური მრავალფეროვნების მოლეკულური საფუძვლები . აღმოჩნდა, რომ s-გენის 122-ე და მე-160 პოზიციების პროდუქტში ამინომჟავების თანამიმდევრობის ვარიაციები განაპირობებენ შესაბამისად d/y და w/r თავისებურებებს (88) , ხოლო 127 პოზიცია არის w1/w2, w3 და w4-ით აღნიშნული სუბდეტერმინანტის a-ს საფუძველი (89).

B ჰეპატიტის სპეციფიკური პროფილაქტიკის თვალსაზრისით, განსაკუთრებით საყურადღებოა ვირუსის d-დეტერმინანტში მიმდინარე გენეტიკური თავისებურებანი. ვაქცინაციის შედეგად გამომუშავებული პროტექტორული იმუნიტეტის საფუძველს წარმოადგენს HBsAg -ს

vaccinated). Further, development of recombinant DNA technologies in other organisms allowed to develop the recombinant vaccines against GV applied now in the majority of the countries of the world for HBsAg expression. Though plasma vaccines still continue to release in some countries of the world (Indonesia, Vietnam, Iran, etc.), in practice of health care recombinant vaccinal drugs, despite comparability of two types of vaccines on immunogene activity and preventive efficiency dominate now. First of all it is connected with safety reasons. The production technology of recombinant vaccines guarantees receiving the drug free against contamination by blood of the person. Though results of use of plasma vaccines proved their safety, use of drugs of human origin does not guarantee protection of recipients against various pathogens. Recombinant vaccines against GV contain a surface antigen of the GV virus (protein of HBsAg) which is a product of a S-gene of VGV of 226 amino-acid remains. The expression of HBsAg occurs in genetically modified cells of the yeast bearing the plasmid coding Sgen. Polipeptid HBsAg expressed in the culture of yeast cells independently gathers in immunogene spherical particles which are similar to natural particles of HBsAg with a diameter of 22 nanometers. Artificial particles differ from natural only in glycosylation of HBsAg (95,96).

As adjuvant in vaccines against GV the hydroxide of aluminum or aluminum phosphate is used. To prevention of bacterial contamination of vaccines when using multidose bottles quality of preservative in many countries it is applied timerosat. In the USA timerosat is not used in vaccines against GV intended for children and teenagers because of fears of neurologic effect of mercury. However certificates on negative action of the small concentration of a timerosal which are contained in vaccines against GV are absent. (17,47,90, 97).

Usually express ionic plasmid carries 3' the site of a S-gene coding only the main HBsAg without epitopes of proteins of pre-S1 and pre-S2. However the vaccines bearing in addition to actually HBsAg and proteins of pre-S1, pre-S2 are also developed. It is shown that the vaccines containing proteins of pre-S1 and pre-S2 strengthen development of anti-HBs, and can be effective at vaccination of persons with genetically caused lack of the answer to the vaccines containing only HBsAg. However the high cost of production of the vaccines bearing pre-S1 and pre-S2 antigens limits distribution of these vaccines (23,38,97).

Recombinant vaccines against GV produce for adults and children with contents in each dose 20 and 10 mkg of HBsAg respectively. Also other dosages are possible - so, in an adult dose of the vaccine H-B-Vax II of production Merck Sharp Doum (USA) contains 10 mkg of HBsAg, and the nursery - 5 mkg. Usually a vaccine dose for children and teenagers 50% less than a dose for adults.

Period of validity of vaccines - 3 years. Vaccinal drugs

გამანეიტრალელები ანტისხეულების წარმოქმნა. ეს ანტიგენი სპეციფიურია k- დეტერმინანტისათვის, ადეტერმინანტისათვის სპეციფიკური გამანეიტრალელები ანტისხეულების გამომუშავება უზრუნველყოფს ჯვარედინ დაცვას B ჰეპატიტის ვირუსის ყველა გენოტიპისაგან. B ჰეპატიტის დასრულება ყოველთვის დაკავშირებულია HBs-ზე HBsAg-ს რეკონვალესცენციასთან. თუმცა, ზოგიერთ სპორადიულ შემთხვევაში B ჰეპატიტი ვითარდება ვაქცინირებულ ორგანიზმში; ასეთ პაციენტებს სისხლში ერთდროულად უვლინდებათ HBs-ი და HBsAg-ც.

B ჰეპატიტის ვირუსის ყველა ვარიანტისათვის დამახასიათებელი ადეტერმინანტი წარმოადგენს HBsAg-ს ძირითად იმუნოგენურ ეპიტოპს. იგი მდებარეობს 123 და 137, 139 და 149 ამინომჟავურ პოზიციებს შორის და ახდენს ორი კონფორმაციული ჯაჭვის ფორმირებას, რომლებიც ერთმანეთს უკავშირდებიან დისულფიდური კავშირებით (89).

მიუხედავად იმისა, რომ არსებობს B ჰეპატიტის ვირუსის გენოტიპებსა და სეროტიპებს შორის მჭიდრო კორელაციური კავშირი, ზოგიერთი სეროტიპი შეიძლება მიეკუთვნებოდეს რამოდენიმე გენოტიპს და პირიქით, ერთი გენოტიპი შეიძლება ახდენდეს რამოდენიმე სეროტიპის კოდირებას. ასეთი მაგალითია სუბგენოტიპი D2, იგი ახდენს ayw3 და ayw4 სეროტიპების კოდირებას (90).

მსოფლიო მასშტაბით B ჰეპატიტის ვირუსის სეროტიპების შესწავლამ გამოავლინა, რომ მსოფლიოს კონკრეტულ არეალზე აღინიშნება კონკრეტული სეროტიპის პრევალირება. აღნიშნულის გათვალისწინებით მსოფლიო დაყოფილია 4 გეოგრაფიულ არეალად-ზონად: - «Y» ზონა--- (HBsAg/gy) – შუა აღმოსავლეთი, არანი, პაკისტანი, აღმოსავლეთ ხმელთაშუაზღვისპირეთი, სამხრეთ ევროპის ქვეყნები, აფრიკა; - «D» ზონა (HBsAg/aaf) – ევროპის ჩრდილო და ცენტრალური რეგიონები, ამერიკისა და აფრიკის ჩრდილო და ცენტრალური რეგიონები, ტაილანდი, ინდონეზია, ახალი გვინეა; - «R» ზონა (HBsAg/aJr) – სამხრეთ აღმოსავლეთ აზია (ჩინეთი, იაპონია, კორეა), შორეული აღმოსავლეთი, - შერეული ზონა – ოკეანის ცენტრალური რეგიონები (24, 90).

need to be stored at a temperature of 2-8 °C. The majority of vaccines against GV are stable when heating, and show only insignificant loss of immunogenic potential at storage till 1 year at a temperature of 20-26 °C, within 2-6 months at a temperature of 37 °C and 1 week at 45 °C (55,72, 94,98). Researches showed lack of statistically significant differences in the frequency of seroconversion and levels of protective antibodies at the children receiving the first dose of the vaccine stored with observance of a cold chain and at the children receiving the first dose of the vaccine stored up to 1 month at tropical temperatures. The high heat stability of vaccine against GV is of great importance when performing vaccination of newborns in the tropical countries, first of all in case of childbirth in the conditions of impossibility of observance of a cold chain at home. (98).

Vaccines against GV and the combined vaccines containing a component against GV should not be exposed to freezing. When freezing vaccine against GV there is a dissociation of HBsAg and adjuvant (an aluminum hydroxide) that leads to loss of immunogenicity (54,98). Temperature of freezing of vaccine against GV is about 0.5 °C.

Vaccine against GV is entered intramuscularly into an anterolateral part of a hip to newborns and children aged up to 24 months, and into a deltoid muscle to children of advanced age, teenagers and adults. Introduction to a gluteus because of the reduced development of protective antibodies shown in several researches that is connected with an injection in a hypodermic fatty tissue, and because of risk of hit in a sciatic nerve is not recommended.(99).

Although subcutaneous administration of HB vaccine for adult vaccination requires the administration of lower doses, which is more cost-effective (98), this route of administration is not recommended due to a decrease in the frequency of generating a protective response compared to standard three doses of the vaccine administered intramuscularly (34,99).

Standard vaccine against HB consists of three doses of vaccine, administered according to the scheme of 0.1 and 6 months, that is, the first two doses are administered at a monthly interval, and the third dose is administered 6 months after the first dose. However, it is possible to use other vaccination schemes. The increase in the interval between the first and second dose of the vaccine does not have a pronounced effect on the immunogenicity or the final concentration of anti-HBs. An increase in the interval between the last two doses of the vaccine may lead to an increase in the final antibody concentration (100-103). The immunogenicity data for violations of vaccination regimens showed that if the vaccination course was interrupted after the first vaccine, the second should be administered as early as possible, while the second and third doses should be separated at least 2 months apart; if there is a delay in administering a third dose of vaccine, it must be administered as early as possible. Studies have shown that in many age

B ჰეპატიტის სპეციფიკური პროფილაქტიკის თვალსაზრისით, განსაკუთრებით საყურადღებოა B ჰეპატიტის ვირუსის ადეტერმინანტის ლოკალიზაციაში მიმდინარე გენეტიკური ცვლადობანი. აღნიშნული გაპირობებულია იმ გარემოებით, რომ ვაქცინაციის შედეგად ჩამოყალიბებული პროტექტორული იმუნიტეტი პირობადებულია HBsAg -ს გამანეიტრალებელი ანტისხეულების გამომუშავებით (ანტი-HBs), მისი გენეტიკური საფუძველი მდებარეობს ადეტერმინანტში. ადეტერმინანტით კოდირებული ანტიგენების გამანეიტრალებელი ანტისხეულების გამომუშავება უზრუნველყოფს ჯვარედინ იმუნურ დაცვას B ჰეპატიტის ვირუსის ყველა გენოტიპის შემთხვევაში. იმუნიზაციის მიუხედავად განვითარებული B ჰეპატიტის შემთხვევების შესწავლამ აჩვენა, რომ არაეფექტური ვაქცინაციის მიზეზებს შეიძლება ჰქონდეს გენეტიკური საფუძველები, კერძოდ მუტაცია HBsAg ს ადეტერმინანტში. ვაქცინაციის მიუხედავად B ჰეპატიტით დაავადებული პაციენტების სისხლის in vitro შესწავლამ აჩვენა, რომ მუტაციური HBsAg ვერ შეიცნობა მონოკლონური ან პოლიკლონური ანტისხეულების მიერ, თუმცა ისინი არიან სპეციფიკურები «ველური» ტიპის ადეტერმინანტის მიმართ. ამიტომ HBsAg ს ადეტერმინანტის 124-148 ამინომჟავურ ლოკაციაში ფიქსირებული მუტაცია განიხილება არაეფექტური ვაქცინაციის ერთ-ერთ ძირითად მიზეზად (91).

იმ გარემოების გათვალისწინებით, რომ B ჰეპატიტის ვირუსის გენომში HBsAg ს და ვირუსული პოლიმერაზის მაკოდირებელი გენების ღია უბნები ხშირად გადაფარავენ ხოლმე ერთმანეთს, ადეტერმინანტის მუტაციამ შეიძლება გამოიწვიოს პოლიმერაზის მუტაციაც, რამაც, თავის მხრივ, შეიძლება გამოიწვიოს ვირუსის მხრიდან სამკირნალწამლო საშუალებებისადმი რეზისტენტობის გამოვლენა და პირიქით, პოლიმერაზის გენში წარმოქმნილმა მუტაციამ შეიძლება გამოიწვიოს HBsAg ს მუტაციაც [86, 89]. აღნიშნული იძლევა შემდეგი დასკვნის გაკეთების საშუალებას: ანტივირუსული თერაპია შეიძლება იყოს B ჰეპატიტის ვირუსის იმ შტამების სელექციისა და გადარჩევის საშუალება, რომელთა მიმართ პოსტვაქცინაციური ანტი- HBs არ არის ეფექტური. B ჰეპატიტის ეტიოლოგიურ აგენტებს შორის ასეთი შტამების პრევალენტობის ზრდამ შეიძლება საფრთხის წინაშე დააყენოს B ჰეპატიტის ვაქცინაციის ეფექტურობა (51, 92, 93).

groups, interruption of the course of vaccination does not require a re-start of the course (102, 103).

Thus, vaccination against hepatitis B, regardless of the type of vaccine used and the age of the patient, consists of three injections of the vaccine at intervals of at least 1 month after the first injection and at least 3-6 months after the second. In some cases, the interval between the second and third injections can be reduced to 2 months or extended to 12 months.

Conclusion:

Literature analysis confirmed the urgency of the problem. Its main cause is the high frequency of mutations of the viral genome of the etiological agent and violation of the vaccination scheme.

References:

1. D. Lavanchy, Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures, *J. Viral. Hepat.* 11 (2004) 97–107.
2. A. Goyal, J.M. Murray, The impact of vaccination and antiviral therapy on hepatitis B and hepatitis D epidemiology, *PLoS One* 9 (2014) e110143.
3. D. Lavanchy, Worldwide epidemiology of HBV infection, disease burden, and vaccine prevention, *J. Clin. Virol. Off. Publ. Pan Am. Soc. Clin. Virol.* 34 (Suppl 1) (2005) S1–3.
4. M.M. Jonas, Hepatitis B and pregnancy: an underestimated issue, *Liver Int. Off. J. Int. Assoc. Study Liver* 29 (Suppl 1) (2009) 133–139.
5. C.J. Chen, U.H. Iloeje, H.I. Yang, Long-term outcomes in hepatitis B: the REVEAL-HBV study, *Clin. Liver Dis.* 11 (2007) 797–816, viii.
6. I. Vodkin, H. Patton, Management of Hepatitis B virus infection during pregnancy, *Minerva Gastroenterol. Dietol.* 60 (2014) 205–214.
7. L. Ma, N.R. Alla, X. Li, O.A. Mynbaev, Z. Shi, Mother-to-child transmission of HBV: review of current clinical management and prevention strategies, *Rev. Med. Virol.* 24 (2014) 396–406.
8. G.R. Han, C.L. Xu, W. Zhao, Y.F. Yang, Management of chronic hepatitis B in pregnancy, *World J. Gastroenterol.* WJG 18 (2012) 4517–4521.
9. K.W. Cheung, M.T. Seto, S.F. Wong, Towards complete eradication of hepatitis B infection from perinatal transmission: review of the mechanisms of in utero infection and the use of antiviral treatment during pregnancy, *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 169 (2013) 17–23.
10. J. Hou, Z. Liu, F. Gu, Epidemiology and prevention of hepatitis B virus infection, *Int. J. Med. Sci.* 2 (2005) 50–57.

არაეფექტური ვაქცინაციის მიზეზებს შორის B ჰეპატიტის ვირუსის ისეთი შტამების როლი, რომელთაც აქვთ d-დეტერმინანტში ლოკალიზებული მუტაცია თვალნათელია, თუმცა აღნიშნული არ წარმოადგენს არაეფექტური ვაქცინაციის ერთადერთ მიზეზს. არაეფექტური ვაქცინაციის მიზეზი ასევე შეიძლება იყოს ადეტერმინანტში ფიქსირებული მუტაცია. სინგაპურში არაეფექტური ვაქცინაციის 41 შემთხვევიდან მხოლოდ 16-ს დაუდასტირდა მუტაცია ადეტერმინანტში, ტაილანდში არაეფექტური ვაქცინაციის 27 შემთხვევიდან ვირუსული გენომის აღნიშნული უბნის მუტაცია დადასტურდა 6 შემთხვევაში, ჩინეთში არაეფექტურად ვაქცინირებული 24 ბავშვიდან ვირუსის ადეტერმინანტის მუტაცია დაფიქსირდა 4 შემთხვევაში. შემდგომი გამოკვლევებით გამოვლინდა, რომ ამ პაციენტებს სისხლში აღნიშნებოდათ ანტი-HBs, მაშასადამე ადეტერმინანტში ფიქსირებული მუტაცია არ არის არაეფექტური ვაქცინაციის ერთადერთი მიზეზი. ამ უკანასკნელის მიზეზი შეიძლება იყოს ნაყოფის პარენტერალუტ-ტრანსპლაცენტარული დაინფიცირება დაინფიცირება ან პერინატალური დაინფიცირება დედისაგან. თუმცა, აღწერილია ბავშვთა არაეფექტური ვაქცინაციის ისეთი შემთხვევები, როდესაც B ჰეპატიტის ვირუსით ინფიცირების მარკერები დადასტურდა დაბადებიდან გარკვეული პერიოდის შემდეგ, რაც გამორიცხავს პრენატალურ ან პერინატალურ დაინფიცირებას (75). არსებობს ჰიპოთეზა, რომლის თანახმადაც d-დეტერმინანტი არ წარმოადგენს HBsAg - ს ერთადერთ და ძირითად პროტექტულ ეპიტომს. აღწერილია შემთხვევა, როდესაც «ველური» ტიპის HBsAg ს შემცველი ვირუსის ვაქცინით ვაქცინირებული შიმპანზე შემდგომში ავლენდა მდგრადობას ადეტერმინანტში ფიქსირებული მუტაციის მქონე ვირუსის შტამისადმი. რაც ნიშნავს, რომ ცხოველის ორგანიზმში გამომუშავდა იმუნოტიტი d-დეტერმინანტის მიერ კოდირებული ანტიგენის მიმართ, ამ ანტიგენის ორგანიზმში მოხვედრის გარეშე (49,88). მსგავსი სედეგები მიღებულია სხვა მკვლევარების მიერაც, რომელთაც შიმპანზე აცრეს SG145R ვირუსული მუტაციის მქონე შტამით, ვაქცინაციის შემდეგ ცხოველი ავლენდა მდგრადობას ვირუსის SG145R მუტაციის მქონე შტამის მიმართაც. აღნიშნული მონაცემები

11. B. Navabakhsh, N. Mehrabi, A. Estakhri, M. Mohamadnejad, H. Poustchi, Hepatitis B virus infection during pregnancy: transmission and prevention, Middle East J. Digest. Dis. 3 (2011) 92–102.
12. A. Goudeau, B. Yvonnet, G. Lesage, F. Barin, F. Denis, P. Coursaget, et al., Lack of anti-HBc IgM in neonates with HBsAg carrier mothers argues against transplacental transmission of hepatitis B virus infection, Lancet 2 (1983) 1103–1104.
13. K.H. Chau, M.P. Hargie, R.H. Decker, I.K. Mushahwar, L.R. Overby, Serodiagnosis of recent hepatitis B infection by IgM class anti-HBc, Hepatology 3 (1983) 142–149. 38 P. Yi et al. / Journal of Clinical Virology 77 (2016) 32–39
14. R.P. Beasley, L.Y. Hwang, G.C. Lee, C.C. Lan, C.H. Roan, F.Y. Huang, et al., Prevention of perinatally transmitted hepatitis B virus infections with hepatitis B immune globulin and hepatitis B vaccine, Lancet 2 (1983) 1099–1102.
15. D.Z. Xu, Y.P. Yan, B.C. Choi, J.Q. Xu, K. Men, J.X. Zhang, et al., Risk factors and mechanism of transplacental transmission of hepatitis B virus: a case-control study, J. Med. Virol. 67 (2002) 20–26.
16. X.M. Li, Y.B. Yang, H.Y. Hou, Z.J. Shi, H.M. Shen, B.Q. Teng, et al., Interruption of HBV intrauterine transmission: a clinical study, World J. Gastroenterol. WJG 9 (2003) 1501–1503.
17. M. Vermeulen, C. Coleman, J. Mitchel, R. Reddy, H. van Drimmelen, T. Fickett, et al., Sensitivity of individual-donation and minipool nucleic acid amplification test options in detecting window period and occult hepatitis B virus infections, Transfusion (Paris) 53 (2013) 2459–2466.
18. Z. Zhang, A. Li, X. Xiao, Risk factors for intrauterine infection with hepatitis B virus, Int. J. Gynaecol. Obstetr. Off. Organ Int. Fed. Gynaecol. Obstetr. 125 (2014) 158–161.
19. H. Zhang, C.Q. Pan, Q. Pang, R. Tian, M. Yan, X. Liu, Telbivudine or lamivudine use in late pregnancy safely reduces perinatal transmission of hepatitis B virus in real-life practice, Hepatology 60 (2014) 468–476.
20. Y.Y. Xu, H.H. Liu, Y.W. Zhong, C. Liu, Y. Wang, L.L. Jia, et al., Peripheral blood mononuclear cell traffic plays a crucial role in mother-to-infant transmission of hepatitis B virus, Int. J. Biol. Sci. 11 (2015) 266–273.
21. H. Bai, L. Zhang, L. Ma, X.G. Dou, G.H. Feng, G.Z. Zhao, Relationship of hepatitis B virus infection of placental barrier and hepatitis B virus intra-uterine transmission mechanism, World J. Gastroenterol. WJG 13 (2007) 3625–3630.
22. C.V. Towers, T. Asrat, P. Rumney, The presence of hepatitis B surface antigen and deoxyribonucleic acid in amniotic fluid and cord blood, Am. J. Obstet. Gynecol. 184 (2001) 1514–1518, discussion 18–20.

ადასტურებენ იმ გარემოებას, რომ d-დეტერმინანტი არ წარმოადგენს HBsAg - ს ერთადერთ ეპიტოპს. (18,94).

ზემოაღნიშნული დასტურია იმისა, რომ B ჰეპატიტის ეფექტური ვაქცინაციის უპირობო გარანტიას წარმოადგენს B ჰეპატიტის გენეტიკის სრულყოფილი ცოდნა. მიუხედავად ხანგრძლივი შესწავლისა, ეს საკითხი სადღეისოდ საბოლოოდ შეუსწავლელია და შესაბამისად არ არის იტერესსმოკლებული.

B ჰეპატიტის საწინააღმდეგო ვაქცინები. ვაქცინაციის სქემები

სადღეისოდ ცნობილ პარენტერალურ ჰეპატიტთაგან მხოლოდ B ჰეპატიტს გააჩნია სპეციფიკური პროფილაქტიკის საშუალება. აღსანიშნავია ის ფაქტი, რომ B ჰეპატიტის საწინააღმდეგო ვაქცინა იცავს პიროვნებას B და D ჰეპატიტით ერთდროულად დაინფიცირებისაგანაც, ვინაიდან ეს უკანასკნელი პათოგენურ მოქმედებას ავლენს მხოლოდ B ჰეპატიტის ვირუსის რეპლიკაციის ფონზე (6,94).

თავდაპირველად B ჰეპატიტის საწინააღმდეგო ვაქცინაციას ახორციელებდნენ ე.წ. «პლაზმური» ვაქცინით, რომელსაც ღებულობენ ქრონიკული B ჰეპატიტით დაავადებული პაციენტების სისხლის პლაზმისაგან – გაწმენდილი HBsAg-ს შემდგომი ინაქტივაციის გზით. 1982 წლიდან მოყოლებული ამ ვაქცინის გამოყენებამ დაადასტურა «პლაზმური» პლაზმური ვაქცინის უსაფრთხოება, დაბალი რეაქტოგენურობა, მაღალი იმუნოგენური აქტივობა. შემდგომში, სხვა ორგანიზმში HBsAg-ს ექსპრესიისათვის რეკომბინირებული დნმ-ტექნოლოგიების განვითარებამ, შესაძლებელი გახდა B ჰეპატიტის საწინააღმდეგოდ კომბინირებული ვაქცინების გამოყენება. სადღეისოდ მსოფლიოს მრავალ ქვეყანაში ვაქცინაციისათვის სწორედ ასეთ ვაქცინებს იყენებენ. თუმცა, მსოფლიოს ზოგიერთ ქვეყანაში (ინდონეზია, ვიეტნამი, ირანი და სხვა) დღემდე გრძელდება «პლაზმური» პლაზმური ვაქცინების წარმოება. მკვლევართა უმეტესობა უპირატესობას რეკომბინანტულ ვაქცინებს ანიჭებს, რის მიზეზადაც, უმეტეს წილად, ვაქცინის უსაფრთხოებას მიიჩნევენ. რეკომბინანტული ვაქცინების წარმოების ტექნოლოგია სრულად გამორიცხავს წარმოებისას პრეპარატის ადამიანის სისხლთან კონტამინაციას. მიუხედავად იმისა, რომ

23. S.H. Han, Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis B, *Clin. Liver Dis.* 8 (2004) 403–418.
 24. M. Yu, Q. Jiang, X. Gu, L. Ju, Y. Ji, K. Wu, et al., Correlation between vertical transmission of hepatitis B virus and the expression of HBsAg in ovarian follicles and placenta, *PLoS One* 8 (2013) e54246.
 25. M. Petrova, V. Kamburov, Breastfeeding and chronic HBV infection: clinical and social implications, *World J. Gastroenterol. WJG* 16 (2010) 5042–5046.
 26. N. Lv, X.D. Chu, Y.H. Sun, S.Y. Zhao, P.L. Li, X. Chen, Analysis on the outcomes of hepatitis B virus perinatal vertical transmission: nested case-control study, *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 26 (2014) 1286–1291.
 27. Z. Zhang, C. Chen, Z. Li, Y.H. Wu, X.M. Xiao, Individualized management of pregnant women with high hepatitis B virus DNA levels, *World J. Gastroenterol. WJG* 20 (2014) 12056–12061.
 28. E. Wiseman, M.A. Fraser, S. Holden, A. Glass, B.L. Kidson, L.G. Heron, et al., Perinatal transmission of hepatitis B virus: an Australian experience, *Med. J. Aust.* 190 (2009) 489–492.
 29. H. Zou, Y. Chen, Z. Duan, H. Zhang, C. Pan, Virologic factors associated with failure to passive–active immunoprophylaxis in infants born to HBsAg-positive mothers, *J. Viral. Hepat.* 19 (2012) e18–25.
 30. N.P. Nelson, D.J. Jamieson, T.V. Murphy, Prevention of perinatal hepatitis B virus transmission, *J. Pediatr. Infect. Dis. Soc.* 3 (2014) S7–S12.
 31. C.Q. Pan, Z.P. Duan, K.R. Bhamidimarri, H.B. Zou, X.F. Liang, J. Li, et al., An algorithm for risk assessment and intervention of mother to child transmission of hepatitis B virus, *Clin. Gastroenterol. Hepatol. Off. Clin. Pract. J. Am. Gastroenterol. Assoc.* 10 (2012) 452–459.
 32. G. Borgia, M.A. Carleo, G.B. Gaeta, I. Gentile, Hepatitis B in pregnancy, *World J. Gastroenterol. WJG* 18 (2012) 4677–4683.
 33. Z. Li, X. Hou, G. Cao, Is mother-to-infant transmission the most important factor for persistent HBV infection? *Emerg. Microbes Infect.* 4 (2015) e30.
 34. A.R. Zanetti, P. Ferroni, E.M. Magliano, P. Pirovano, C. Lavarini, A.L. Massaro, et al., Perinatal transmission of the hepatitis B virus and of the HBV-associated delta agent from mothers to offspring in northern Italy, *J. Med. Virol.* 9 (1982) 139–148.
 35. S. Terazawa, M. Kojima, T. Yamanaka, S. Yotsumoto, H. Okamoto, F. Tsuda, et al., Hepatitis B virus mutants with precore-region defects in two babies with fulminant hepatitis and their mothers positive for antibody to hepatitis B e antigen, *Pediatr. Res.* 29 (1991) 5–9.
 36. A. Bahn, K. Hilbert, U. Martine, J. Westedt, F. von Weizsacker, S. Wirth, Selection of a precore mutant after vertical transmission of different hepatitis B virus variants is correlated with fulminant hepatitis in infants, *J. Med. Virol.* 47 (1995) 336–341.
- «პლაზმური» ვაქცინების ხანგრძლივი გამოყენებით დადასტურდა მათი უსაფრთხოება, ისინი მაინც ვერ იძლევიან ამათუიმ პათოგენური აგენტისაგან რეციპიენტის სრული დაცვის გარანტიას. B ჰეპატიტის რეკომბინირებული ვაქცინა შეიცავს B ჰეპატიტის ვირუსის ზედაპირულ ანტიგენს (HBsAg ცილას), რომელიც წარმოადგენს ვირუსის S გენით კოდირებულ პროდუქტს და რომელიც შედგება 226 ამინომჟავისაგან. HBsAg-ის ექსპრესია ხდება S გენის მაკოდირებელი პლაზმიდის შემცველ გენეტიკურად მოდიფიცირებულ საფუარა სოკოს უჯრედში. პოლიპეპტიდური HBsAg ექსპრესირებულ საფუარა სოკოს უჯრედში თავისთავად გროვდება იმუნოგენური სფერული სხეულაკები, რომლებიც გვანან HBsAg-ს ბუნებრივ სხეულაკებს. მათი დიამეტრი 22 ნმ-ს შეადგენს. ხელოვნური სხეულაკები, ბუნებრივისაგან განსხვავებით მხოლოდ HBsAg-ის გლიკოლიზირების შემდეგ წარმოიქმნებიან . (95,96).
- B ჰეპატიტის საწინააღმდეგო ვაქცინაში ადიუვანტად გამოყენებულია ალუმინის ჰიდროქსიდი ან ალუმინის ფოსფატი. ბაქტერიული კონტამინაციისაგან დაცვის მიზნით, მულტიდოზირებული ფლაკონის გამოყენებისას, მასში კონსერვანტის სახით ამატებენ თიმეროსალს. ვერცხლისწყლის ნევროგენური მოქმედების გათვალისწინებით, აშშ-ში ბავშთა ასაკის კონტინგენტისათვის განკუთვნილ ვაქცინებში თიმეროსალს არ უმატებენ; მიუხედავად იმისა, რომ მცირე კონცენტრაციის თიმეროსალის ამათუიმ სახის უარყოფითი ეფექტი დადგენილი არ არის. (17,47,90, 97).
- როგორც წესი, ექსპრესიული პლაზმიდი ატარებს s გენის 3' უბანს, რომელიც არის ძირითადი HBsAg-ის მაკოდირებელი, ექსპრესიული პლაზმიდი ვერ აკოდირებს პრე-S1 და პრე-S2 გენების ეპიტოპებს, თუმცა შემუშავებულია ისეთი ვაქცინებიც, ძირითადი HBsAg-ის პარალელურად პრე-S1 და პრე-S2 ცილებსაც შეიცავენ. დადგენილია პრე-S1 და პრე-S2 ცილების შემცველი ვაქცინების მაღალი იმუნოგენური ეფექტი სხვა ვაქცინებთან შედარებით, თუმცა მათი წარმოების სიძვირე ზღუდავს მათ მასიურ გამოყენებას (23,38,97).
- B ჰეპატიტის საწინააღმდეგო რეკომბინანტულ ვაქცინას აწარმოებენ მოზრდილთათვის და ბავშვებისათვის. მოზრდილთათვის განკუთვნილი

37. M. Friedt, P. Gerner, E. Lausch, H. Trubel, B. Zabel, S. Wirth, Mutations in the basic core promotor and the precore region of hepatitis B virus and their selection in children with fulminant and chronic hepatitis B, *Hepatology* 29 (1999) 1252–1258.
 38. I. Cacciola, G. Cerenzia, T. Pollicino, G. Squadrito, S. Castellana, A.R. Zanetti, et al., Genomic heterogeneity of hepatitis B virus (HBV) and outcome of perinatal HBV infection, *J. Hepatol.* 36 (2002) 426–432.
 39. H. Komatsu, Hepatitis B virus: where do we stand and what is the next step for eradication? *World J. Gastroenterol.* WJG 20 (2014) 8998–9016.
 40. V.C. Wong, H.M. Ip, H.W. Reesink, P.N. Lelie, E.E. Reerink-Brongers, C.Y. Yeung, et al., Prevention of the HBsAg carrier state in newborn infants of mothers who are chronic carriers of HBsAg and HBeAg by administration of hepatitis-B vaccine and hepatitis-B immunoglobulin. Double-blind randomised placebo-controlled study, *Lancet* 1 (1984) 921–926.
 41. C. Lee, Y. Gong, J. Brok, E.H. Boxall, C. Gluud, Effect of hepatitis B immunisation in newborn infants of mothers positive for hepatitis B surface antigen: systematic review and meta-analysis, *BMJ* 332 (2006) 328–336.
 42. T. Piratvisuth, Optimal management of HBV infection during pregnancy, *Liver Int. Off. J. Int. Assoc. Study Liver* 33 (Suppl 1) (2013) 188–194.
 43. L. Zhang, X.E. Gui, C. Teter, H. Zhong, Z. Pang, L. Ding, et al., Effects of hepatitis B immunization on prevention of mother-to-infant transmission of hepatitis B virus and on the immune response of infants towards hepatitis B vaccine, *Vaccine* 32 (2014) 6091–6097.
 44. WHO, Guidelines for the Prevention, Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis B Infection, WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee, Geneva, 2015.
 45. T.T. Tran, Management of hepatitis B in pregnancy: weighing the options, *Cleve. Clin. J. Med.* 76 (Suppl 3) (2009) S25–9.
 46. A. Kumar, Hepatitis B virus infection and pregnancy: a practical approach, *Indian J. Gastroenterol. Off. J. Indian Soc. Gastroenterol.* 31 (2012) 43–54.
 47. M. Machaira, V. Papaevangelou, E.K. Vouloumanou, G.S. Tansarli, M.E. Falagas, Hepatitis B vaccine alone or with hepatitis B immunoglobulin in neonates of HBsAg+/HBeAg- mothers: a systematic review and meta-analysis, *J. Antimicrob. Chemother.* 70 (2015) 396–404.
 48. K.J. Lo, Y.T. Tsai, S.D. Lee, T.C. Wu, J.Y. Wang, G.H. Chen, et al., Immunoprophylaxis of infection with hepatitis B virus in infants born to hepatitis B surface antigen-positive carrier mothers, *J. Infect. Dis.* 152 (1985) 817–822.
- ვაქცინა HBsAg- ის 20 მკგ-ს შეიცავს, ბავშვებისათვის განკუთვნილი კი- 10 მკგ-ს; თუმცა, აღნიშნული კანონს არ წარმოადგენს. ასე მაგალითად, მერკ შარპ დოუმის (აშშ) წარმოებული ვაქცინა შეიცავს მოზრდილთათვის 10 მკგ HBsAg- ს, ბავშვებისათვის კი- 5 მკგ HBsAg-ს. აუცილებელს წარმოადგენს ის ფაქტი, რომ მოზრდილთათვის განკუთვნილ ვაქცინაში HBsAg- ის რაოდენობა 2-ჯერ აღემატება ბავშთა ასაკის კონტინგენტისათვის განკუთვნილ ვაქცინებში არსებულ HBsAg- ის რაოდენობას.
- B ჰეპატიტის საწინააღმდეგო ვაქცინის ვარგისიანობის ვადა არის 3 წელი. ვაქცინა ინახება 2-8°C ტემპერატურაზე. ვაქცინების უმეტესობა ტემპერატურისადმი სტაბილურია. გათბობისას ისინი იმუნოგენურ პოტენციალს უმნიშვნელოდ კარგავენ. 20-26°C ტემპერატურაზე შენახული ვაქცინა ვარგისია 1 წლის მანძილზე, 37°C ტემპერატურაზე შენახული ვაქცინა – 2-6 თვის მანძილზე, 45°C ტემპერატურაზე შენახული ვაქცინა კი - მხოლოდ 1 კვირის მანძილზე (55,72, 94,98) .
- გამოკვლევებით ვერ იქნა ნაპოვნი სტატისტიკურად დადასტურებული განსხვავება რეკონვალესცენციის სიხშირესა და პროტექტული ანტისხეულების კონცენტრაციას შორის იმ კონტიგენტთა შემთხვევაში, რომლებიც, ერთ შემთხვევაში, აცრეს დაბალი ტემპერატურული ჯაჭვით შენახული ვაქცინით, მეორე შემთხვევაში კი – ტროპიკულ ტემპერატურაზე 1 თვით შენახული ვაქცინით. B ჰეპატიტის საწინააღმდეგო ვაქცინის მაღალ თერმოსტაბილურობას აქვს დიდი მნიშვნელობა თროპიკულ ქვეყნებში ჩატარებული ვაქცინაციისათვის, მითუმეტეს, თუ მავში იბადება არა სამშობიარო სახლში, არამედ საცხოვრებელ უბანზე (98).
- იგივე ვაქცინა მგრძობიარეა დაბალი ტემპერატურისადმი; გაყინვის შემდეგ იგი უვარგისია გამოყენებისათვის. გაყინვის შემთხვევაში ხდება HBsAg-ის და ადიუვანტის (ალუმინის ჰიდროქსიდის) დისოციაცია, რაც იწვევს იმუნოგენური უნარის დაკარგვას . B ჰეპატიტის ვაქცინა იყინება დაახლოებით 0,5°C ტემპერატურაზე.(54,98).
- ახალშობილთა და 24 თვემდე ასაკის ბავშვების ვაქცინაციისას B ჰეპატიტის ვაქცინა შეჰყავთ კუნთში თეძოს წინა ლატერალურ ნაწილში. უფროსი ასაკის ბავშვების, მოზრდილებისა და

49. A. Milne, D.J. West, D.V. Chinh, C.D. Moyes, G. Poerschke, Field evaluation of the efficacy and immunogenicity of recombinant hepatitis B vaccine without HBIG in newborn Vietnamese infants, *J. Med. Virol.* 67 (2002) 327–333.
50. M. Gambarin-Gelwan, Hepatitis B in pregnancy, *Clin. Liver Dis.* 11 (2007) 945–963, x.
51. C. Buchanan, T.T. Tran, Management of chronic hepatitis B in pregnancy, *Clin. Liver Dis.* 14 (2010) 495–504.
52. Z.J. Shao, L. Zhang, J.Q. Xu, D.Z. Xu, K. Men, J.X. Zhang, et al., Mother-to-infant transmission of hepatitis B virus: a Chinese experience, *J. Med. Virol.* 83 (2011) 791–795.
53. F. Wong, R. Pai, J. Van Schalkwyk, E.M. Yoshida, Hepatitis B in pregnancy: a concise review of neonatal vertical transmission and antiviral prophylaxis, *Ann. Hepatol.* 13 (2014) 187–195.
54. M.H. Chang, Cancer prevention by vaccination against hepatitis B, *Recent Results Cancer Res. Fortschritte der Krebsforschung Progres dans les recherches sur le cancer* 181 (2009) 85–94.
55. M.H. Chang, Breakthrough HBV infection in vaccinated children in Taiwan: surveillance for HBV mutants, *Antivir. Ther.* 15 (2010) 463–469.
56. J.S. Wang, Q.R. Zhu, Infection of the fetus with hepatitis B e antigen via the placenta, *Lancet* 355 (2000) 989.
57. Q. Zhu, Q. Lu, S. Xiong, H. Yu, S. Duan, Hepatitis B virus S gene mutants in infants infected despite immunoprophylaxis, *Chin. Med. J.* 114 (2001) 352–354.
58. B. Yucesoy, V.J. Johnson, K. Fluharty, M.L. Kashon, J.E. Slaven, N.W. Wilson, et al., Influence of cytokine gene variations on immunization to childhood vaccines, *Vaccine* 27 (2009) 6991–6997.
59. L. Koumbi, A. Bertoletti, V. Anastasiadou, M. Machaira, W. Goh, N.G. Papadopoulos, et al., Hepatitis B-specific T helper cell responses in uninfected infants born to HBsAg+/HBeAg- mothers, *Cell. Mol. Immunol.* 7 (2010) 454–458.
60. J.Y. Weissman, M.M. Tsuchiyose, M.J. Tong, R. Co, K. Chin, R.B. Ettenger, Lack of response to recombinant hepatitis B vaccine in nonresponders to the plasma vaccine, *JAMA* 260 (1988) 1734–1738.
61. M.D. Young, D.L. Schneider, A.J. Zuckerman, W. Du, B. Dickson, W.C. Maddrey, Adult hepatitis B vaccination using a novel triple antigen recombinant vaccine, *Hepatology* 34 (2001) 372–376.
62. R.P. Beasley, L.Y. Hwang, C.C. Lin, C.E. Stevens, K.Y. Wang, T.S. Sun, et al., Hepatitis B immune globulin (HBIG) efficacy in the interruption of perinatal transmission of hepatitis B virus carrier state. Initial report of a randomised double-blind placebo-controlled trial, *Lancet* 2 (1981) 388–393.
- ზრდასრულების ვაქცინაციისას ვაქცინის შეყვანა შეიძლება სხვა კუნთებშიც. ვაქცინაციის ჩატარება საჯდომზე არ არის რეკომენდირებული, ვინაიდან ამ დროს მცირდება პროტექტული ანტისხეულების გამომუშავება, ასევე არაა რეკომენდირებული ვაქცინის შეყვანა კანქვეს ცხიმოვან შრეში, საჯდომი ნერვის დაზიანების მაღალი რისკის გამო, თუმცა კანქვეს ინექციის გზით მოზრდილთა ვაქცინაციისას იხარჯება ვაქცინის ნაკლები დოზა, რაც მეტად ეკონომიურია (99).
- B ჰეპატიტის საწინააღმდეგო ვაქცინაცია ხორციელდება სამჯერადად 6 თვის მანძილზე; პირველი ვაქცინაცია ტარდება დაბედებისთანავე (0 თვე), მეორე – ერთი თვის სემდეგ (ერთი თვის ასაკში), მესამე კი – პირველი ვაქცინაციიდან 6 თვის სემდეგ (6 თვის ასაკში); თუმცა შეიძლება ვაქცინაცია სხვა სქემითაც ჩატარდეს. პირველ ორ ვაქცინაციას შორის ინტერვალის გაზრდა არ ახდენს ვაქცინაციის იმუნოგენურობაზე და ანტი – HBs-ის საბოლოო კონცენტრაციაზე; შემდგომ ორ ვაქცინაციას შორის ინტერვალის ზრდამ შეიძლება გამოიწვიოს ანრისხეულების საბოლოო კონცენტრაციის ზრდა (98). ვაქცინაციის სქემის დარღვევის ფონზე ვაქცინაციისავე იმუნოგენურობის შესწავლამ დაადგინა, რომ მეორე ვაქცინაციის დაგვიანების შემთხვევაში სასურველია მისი ჩატარება უახლოეს ვადაში, ამ შემთხვევაში ინტერვალის მეორე და მესამე ვაქცინაციებს შორის არ უნდა აღემატებოდეს 2 თვის: მესამე ვაქცინაციის დაგვიანებისას მისი ჩატარება სასურველია უმოკლეს ვადაში. გამოკვლევებით ასევე დადგინდა, რომ პირველი ვაქცინაციის სქემის დარღვევის გამო, რევაქცინაციის სრული სქემით ჩატარება არ არის საჭირო.(34,99-103).

დასკვნა:

ამრიგად, ჩვენს ხელთ არსებული ლიტერატურული წყაროების ანალიზმა დაადასტურა პრობლემის აქტუალობა. მის ძირითად მიზეზად მიჩნეულია ეტიოლოგიური აგენტის ვირუსული გენომის ხშირი მუტაციები და ვაქცინაციის სქემის ხშირი დარღვევები.

63. R.P. Beasley, L.Y. Hwang, C.E. Stevens, C.C. Lin, F.J. Hsieh, K.Y. Wang, et al., Efficacy of hepatitis B immune globulin for prevention of perinatal transmission of the hepatitis B virus carrier state: final report of a randomized double-blind, placebo-controlled trial, *Hepatology* 3 (1983) 135–141.
64. W.M. Xu, Y.T. Cui, L. Wang, H. Yang, Z.Q. Liang, X.M. Li, et al., Lamivudine in late pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study, *J. Viral. Hepat.* 16 (2009) 94–103.
65. A.E. Singh, S.S. Plitt, C. Osioy, K. Surynicz, E. Kouadjo, J. Preiksaitis, et al., Factors associated with vaccine failure and vertical transmission of hepatitis B among a cohort of Canadian mothers and infants, *J. Viral. Hepat.* 18 (2011) 468–473.
66. M. Yu, Q. Jiang, Y. Ji, H. Jiang, K. Wu, L. Ju, et al., The efficacy and safety of antiviral therapy with lamivudine to stop the vertical transmission of hepatitis B virus, *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol.* 31 (2012) 2211–2218.
67. A. Ayres, L. Yuen, K.M. Jackson, S. Manoharan, A. Glass, M. Maley, et al., Short duration of lamivudine for the prevention of hepatitis B virus transmission in pregnancy: lack of potency and selection of resistance mutations, *J. Viral. Hepat.* 21 (2014) 809–817. P. Yi et al. / *Journal of Clinical Virology* 77 (2016) 32–39
68. C.L. Lai, E. Gane, Y.F. Liaw, C.W. Hsu, S. Thongsawat, Y. Wang, et al., Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B, *N. Eng. J. Med.* 357 (2007) 2576–2588.
69. Y.F. Liaw, E. Gane, N. Leung, S. Zeuzem, Y. Wang, C.L. Lai, et al., 2-year GLOBE trial results: telbivudine is superior to lamivudine in patients with chronic hepatitis B, *Gastroenterology* 136 (2009) 486–495.
70. L.J. Zhang, L. Wang, Blocking intrauterine infection by telbivudine in pregnant chronic hepatitis B patients, *Zhonghua gan zang bing za zhi = Zhonghua gantzangbing zazhi = Chin. J. Hepatol.* 17 (2009) 561–563.
71. G.R. Han, M.K. Cao, W. Zhao, H.X. Jiang, C.M. Wang, S.F. Bai, et al., A prospective and open-label study for the efficacy and safety of telbivudine in pregnancy for the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus infection, *J. Hepatol.* 55 (2011) 1215–1221.
72. M. Deng, X. Zhou, S. Gao, S.G. Yang, B. Wang, H.Z. Chen, et al., The effects of telbivudine in late pregnancy to prevent intrauterine transmission of the hepatitis B virus: a systematic review and meta-analysis, *Virol. J.* 9 (2012) 185.
73. Y. Zhou, J. Zheng, H. Pan, C. Lu, [Long-term efficacy and safety of telbivudine in the treatment of childbearing patients with chronic hepatitis B], *Zhonghua gan zang bing za zhi = Zhonghua gantzangbing zazhi = Chin. J. Hepatol.* 22 (2014) 573–576.
74. Q. Wu, H. Huang, X. Sun, M. Pan, Y. He, S. Tan, et al., Telbivudine prevents vertical transmission of hepatitis B virus from women with high viral loads: a prospective long-term study, *Clin. Gastroenterol. Hepatol. Off. Clin. Pract. J. Am. Gastroenterol. Assoc.* 13 (2015) 1170–1176.
75. M. Giles, K. Visvanathan, J. Sasadeusz, Antiviral therapy for hepatitis B infection during pregnancy and breastfeeding, *Antivir. Ther.* 16 (2011) 621–628.
76. C.Q. Pan, L.J. Mi, C. Bunchorntavakul, J. Karsdon, W.M. Huang, G. Singhvi, et al., Tenofovir disoproxil fumarate for prevention of vertical transmission of hepatitis B virus infection by highly viremic pregnant women: a case series, *Dig. Dis. Sci.* 57 (2012) 2423–2429.
77. M.K. Celen, D. Mert, M. Ay, T. Dal, S. Kaya, N. Yildirim, et al., Efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate in pregnancy for the prevention of vertical transmission of HBV infection, *World J. Gastroenterol. WJG* 19 (2013) 9377–9382.
78. A.J. Greenup, P.K. Tan, V. Nguyen, A. Glass, S. Davison, U. Chatterjee, et al., Efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate in pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus, *J. Hepatol.* 61 (2014) 502–507.
79. H.L. Chen, C.N. Lee, C.H. Chang, Y.H. Ni, M.K. Shyu, S.M. Chen, et al., Efficacy of maternal tenofovir disoproxil fumarate in interrupting mother-to-infant transmission of hepatitis B virus, *Hepatology* 62 (2015) 375–386.
80. R.S. Brown Jr., E.C. Verna, M.R. Pereira, H.H. Tilson, C. Aguilar, C.S. Leu, et al., Hepatitis B virus and human immunodeficiency virus drugs in pregnancy: findings from the Antiretroviral Pregnancy Registry, *J. Hepatol.* 57 (2012) 953–959.
81. G. Dusheiko, Interruption of mother-to-infant transmission of hepatitis B: time to include selective antiviral prophylaxis, *Lancet* 379 (2012) 2019–2021.
82. S. Degli Esposti, D. Shah, Hepatitis B in pregnancy: challenges and treatment, *Gastroenterol. Clin. North Am.* 40 (2011) 355–372, viii.
83. J.C. Dunkelberg, E.M. Berkley, K.W. Thiel, K.K. Leslie, Hepatitis B and C in pregnancy: a review and recommendations for care, *J. Perinatol. Off. J. California Perinatal Assoc.* 34 (2014) 882–891.
84. N.H. Bzowej, Optimal management of the hepatitis B patient who desires pregnancy or is pregnant, *Curr. Hepatitis Rep.* 11 (2012) 82–89.
85. J. Petersen, HBV treatment and pregnancy, *J. Hepatol.* 55 (2011) 1171–1173.
86. Q. Zhu, Q. Lu, X. Gu, H. Xu, S. Duan, A preliminary study on interruption of HBV transmission in uterus, *Chin. Med. J.* 110 (1997) 145–147.
87. Z. Shi, X. Li, L. Ma, Y. Yang, Hepatitis B immunoglobulin injection in pregnancy to interrupt hepatitis B virus mother-to-child transmission—a meta-analysis, *Int. J. Infect. Dis. IJID: Off. Publ. Int. Soc. Infect. Dis.* 14 (2010) e622–34.
88. H. Xu, T. Zeng, J.Y. Liu, Y. Lei, S. Zhong, Y.J. Sheng, et al., Measures to reduce mother-to-child transmission of Hepatitis B virus in China: a meta-analysis, *Dig. Dis. Sci.* 59 (2014) 242–258.
89. H. Jin, Y. Zhao, Z. Tan, X. Zhang, B. Wang, P. Liu, Immunization interventions to interrupt hepatitis B virus mother-to-child transmission: a meta-analysis of randomized controlled trials, *BMC Pediatr.* 14 (2014) 307.
90. Z.H. Han, L.H. Zhong, J. Wang, Q.L. Zhao, Y.G. Sun, L.W. Li, et al., The impact of antepartum injection of hepatitis B immunoglobulin on maternal serum HBV DNA and anti-HBs in the newborns, *Zhonghua nei ke za zhi.* 46 (2007) 376–378.
91. X.M. Xiao, A.Z. Li, X. Chen, Y.K. Zhu, J. Miao, Prevention of vertical hepatitis B transmission by hepatitis B immunoglobulin in the third trimester of pregnancy, *Int. J. Gynaecol. Obstetr. Off. Organ Int. Fed. Gynaecol. Obstetr.* 96 (2007) 167–170.
92. J. Yuan, J. Lin, A. Xu, H. Li, B. Hu, J. Chen, et al., Antepartum immunoprophylaxis of three doses of hepatitis B immunoglobulin is not effective: a single-centre randomized study, *J. Viral. Hepat.* 13 (2006) 597–604.
93. C.P. Liu, Y.L. Zeng, M. Zhou, L.L. Chen, R. Hu, L. Wang, et al., Factors associated with mother-to-child transmission of hepatitis B virus despite immunoprophylaxis, *Int. Med.* 54 (2015) 711–716.
94. Z. Guo, X.H. Shi, Y.L. Feng, B. Wang, L.P. Feng, S.P. Wang, et al., Risk factors of HBV intrauterine transmission among HBsAg-positive pregnant women, *J. Viral. Hepat.* 20 (2013) 317–321.
95. W.H. Chen, C.S. Yin, Y.K. Chang, J.S. Yan, M.L. Chu, Neonatal gastric aspirates as a predictor of perinatal hepatitis B virus infections, *Int. J. Gynaecol. Obstetr. Off. Organ Int. Fed. Gynaecol. Obstetr.* 60 (1998) 15–21.
96. J.B. Hill, J.S. Sheffield, M.J. Kim, J.M. Alexander, B. Sercely, G.D. Wendel, Risk of hepatitis B transmission in breast-fed infants of chronic hepatitis B carriers, *Obstet. Gynecol.* 99 (2002) 1049–1052.
97. X. Chen, J. Chen, J. Wen, C. Xu, S. Zhang, Y.H. Zhou, et al., Breastfeeding is not a risk factor for mother-to-child transmission of hepatitis B virus, *PLoS One* 8 (2013) e55303.
98. Y. Zheng, Y. Lu, Q. Ye, Y. Xia, Y. Zhou, Q. Yao, et al., Should chronic hepatitis B mothers breastfeed? A meta analysis, *BMC Public Health* 11 (2011) 502.
99. L. Zhang, X. Gui, J. Fan, B. Wang, H. Ji, R. Yisilafu, et al., Breast feeding and immunoprophylaxis efficacy of mother-to-child transmission of hepatitis B virus, *J. Maternal-fetal Neonatal Med. Off. J. Eur. Assoc. Perinatal Med., Fed. Asia Oceania Perinatal Soc., Int. Soc. Perinatal Obstet.* 27 (2014) 182–186.
100. Z. Shi, Y. Yang, H. Wang, L. Ma, A. Schreiber, X. Li, et al., Breast-feeding of newborns by mothers carrying hepatitis B virus: a meta-analysis and systematic review, *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 165 (2011) 837–846.
101. A. Montoya-Ferrer, A.M. Zorrilla, J. Viljoen, J.P. Moles, M.L. Newell, P. Van de Perre, et al., High Level of HBV DNA Virus in the Breast Milk Seems not to Contraindicate Breastfeeding, *Mediterranean J. Hematol. Infect. Dis.* 7 (2015) e2015042.
102. A.S. Lok, B.J. McMahon, Chronic hepatitis B: update 2009, *Hepatology* 50 (2009) 661–662.
103. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection, *J. Hepatol.* 57 (2012) 167–185.