

Ретроспективный анализ заболеваемости вирусным гепатитом В населения Российской Федерации с 2013 по 2017 г. в аспекте вакцинопрофилактики

Л. М. Хантимирова*, Т. Ю. Козлова, Е. Л. Постнова, В. А. Шевцов, А. В. Рукавишников

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Петровский бульвар, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

Представлены результаты ретроспективного анализа заболеваемости вирусным гепатитом В населения Российской Федерации с учетом применения вакцин Национального календаря профилактических прививок и Календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям за период с 2013 по 2017 г. На основании рассмотренных данных отмечена тенденция к снижению заболеваемости острой и хронической формами гепатита В на территории Российской Федерации за указанный период. Снижение показателей заболеваемости вирусным гепатитом В достигнуто благодаря увеличению охвата вакцинацией как детского, так и взрослого населения. Представлен обзор зарегистрированных и разрешенных к применению в России рекомбинантных моновалентных и комбинированных препаратов для профилактики вирусного гепатита В. Представлены рекомендации ВОЗ в отношении вакцинопрофилактики вирусного гепатита В, в частности, особое внимание уделяется вакцинации лиц, входящих в группы риска. Рассмотрены перспективные направления совершенствования иммунобиологических препаратов для профилактики гепатита В, включающие новые технологии получения вакцины, разработку и внедрение новых адъювантов или адъювантных систем, а также разработку терапевтических вакцин.

Ключевые слова: вирусный гепатит В; заболеваемость; вакцинопрофилактика; вакцины; адъювант; эффективность; безопасность вакцины

Для цитирования: Хантимирова ЛМ, Козлова ТЮ, Постнова ЕЛ, Шевцов ВА, Рукавишников АВ. Ретроспективный анализ заболеваемости вирусным гепатитом В населения Российской Федерации с 2013 по 2017 г. в аспекте вакцинопрофилактики. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение.* 2018;18(4):225–235. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2018-18-4-225-235>

***Контактное лицо:** Хантимирова Лейсан Маратовна; KhanTimirova@expmed.ru

Retrospective Analysis of Viral Hepatitis B Incidence in Russia from 2013 to 2017 in the Context of Preventive Vaccination

L. M. Khantimirova*, T. Yu. Kozlova, E. L. Postnova, V. A. Shevtsov, A. V. Rukavishnikov

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

The article presents the results of a retrospective analysis of viral hepatitis B incidence in the Russian Federation from 2013 to 2017, taking into account the use of vaccines included into the National Immunisation Schedule and the Immunisation Programme in Case of Epidemic Outbreaks. The analysis of the data revealed a trend towards a reduction in the incidence of acute and chronic forms of hepatitis B in the territory of the Russian Federation during the past five years. The reduction of viral hepatitis B incidence was achieved thanks to a higher vaccination coverage of both children and adults. The article presents an overview of monovalent and combination recombinant hepatitis B vaccines licensed in the Russian Federation. It describes the WHO position on preventive vaccination against viral hepatitis B, and pays special attention to vaccination of people at risk. The article considers promising areas for improving immunobiological products for hepatitis B prevention, including new technologies used in vaccine production, development and introduction of new adjuvants or adjuvants systems, and development of therapeutic vaccines.

Key words: viral hepatitis B; incidence; vaccine; preventive vaccination; adjuvant; efficacy; safety

For citation: Khantimirova LM, Kozlova TYu, Postnova EL, Shevtsov VA, Rukavishnikov AV. Retrospective analysis of viral hepatitis B incidence in Russia from 2013 to 2017 in the context of preventive vaccination. *BIOpreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie = BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment.* 2018;18(4):225–235. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2018-18-4-225-235>

***Corresponding author:** Leysan M. Khantimirova; KhanTimirova@expmed.ru

Гепатит В — инфекционное заболевание, вызываемое вирусом гепатита В (ВГВ), который поражает печень, что может приводить к хроническим заболеваниям, прогрессирующим до цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы человека. Гепатит В представляет собой серьезную проблему общественного здравоохранения. ВГВ распространен по всему миру. По данным ВОЗ, в 2015 году во всем мире носителями ВГВ являлись 257 млн человек, а смертность в результате инфекции ВГВ составила 887 тыс. человек, в том числе по причинам гепатоцеллюлярной карциномы — 337 тыс., цирроза печени — 462 тыс., острой формы гепатита В (ОГВ) — 87 тыс. человек¹.

Следует отметить, что гепатит В может протекать наряду с сопутствующими инфекциями, такими как ВИЧ, гепатит С, гепатит D. По данным ВОЗ, из 36 млн ВИЧ-инфицированных 2,7 млн коинфицированы ВГВ². 10–15 % инфицированных хроническим гепатитом В (ХГВ) коинфицированы вирусом гепатита С [1], 5 % — вирусом гепатита D³.

Вирус гепатита В — ДНК-содержащий вирус, относится к семейству *Hepadnaviridae*, роду *Orthohepadnavirus*. На основе различий между нуклеотидными последовательностями ВГВ подразделяют на 10 генотипов, обозначенных латинскими буквами от А до J. Генетическая вариабельность составляет 8 %. Клиническая картина заболевания зависит от генотипических особенностей ВГВ [2, 3]. В Российской Федерации развитие эпидемического процесса гепатита В обусловлено циркуляцией вируса гепатита В генотипов D и А (92 и 8 % лиц соответственно)³.

ВГВ классифицируют также по антигенным свойствам поверхностного антигена вируса гепатита В — HBsAg. Различия обусловлены заменами в аминокислотных остатках. В литературе описано 10 субтипов HBsAg, которые имеют общую антигенную детерминанту *a*: ауw1, ауw2, ауw3, ауw4, ауg, адw2, адw4, адr, адrq+, адrq-. Следует отметить, что клинические проявления инфекции вне зависимости от субтипа HBsAg не отличаются. Наличие общей детерминанты *a* определяет перекрестную защиту против всех подтипов вируса [4]. Однако данные последних лет свидетельствуют о специфичности иммунного ответа у взрослых к различным подтипам HBsAg [5].

ВГВ содержит 3 антигена: HBsAg (поверхностный антиген), HBeAg (коровый (core) антиген) и HBeAg (внутренний антиген). Основными диагностическими маркерами являются HBsAg, анти-HBs антитела, IgM к HBsAg, IgG к HBsAg, HBeAg, анти-HBe⁴. Наличие HBsAg в крови свидетельствует об инфицировании человека ВГВ. HBsAg обнаруживается в сыворотке крови во время острой или хронической инфекции. В отличие от ОГВ хроническая инфекция характеризуется длительным присутствием HBsAg в сыворотке крови в течение не менее 6 месяцев (при наличии или отсутствии сопутствующего HBeAg). В ответ на инфекцию вырабатываются антитела против HBsAg (анти-HBs антитела). В случае разрешения острой инфекции анти-HBs антитела заменяют HBsAg. Также в период острой инфекции в сыворотке крови в высоком титре присутствуют антитела IgM к HBsAg, которые не обнаруживаются через 6 месяцев. IgG к HBsAg определяются в течение всей жизни после перенесенного заболевания. Наличие HBeAg свидетельствует о высокой

концентрации ВГВ в крови инфицированного человека. HBeAg определяется в сыворотке крови при ОГВ и ХГВ.

ОГВ при перинатальной передаче встречается в 1 % случаев, при инфицировании в детском возрасте от 1 года до 5 лет — в 10 %, при инфицировании в более позднем возрасте (старше 5 лет) — в 30 % случаев⁵.

Развитие ОГВ в ХГВ зависит, как правило, от того, в каком возрасте происходит инфицирование. В случае инфицирования ВГВ детей в течение первого года жизни ХГВ развивается у 80–90 %, детей до 6 лет — у 30–50 %. В случае инфицирования ВГВ взрослых риску развития ХГВ подвержены менее чем 5 % инфицированных, развития цирроза и рака печени — 20–30 % инфицированных ХГВ [6].

ХГВ является причиной смертности от цирроза печени, печеночной недостаточности и гепатоцеллюлярной карциномы [7]. По данным Центра по контролю и профилактике заболеваний США (Centers for Disease Control and Prevention, CDC), приблизительно 25 % больных ХГВ преждевременно умирают от цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы⁶.

При первичной инфекции ВГВ симптомы заболевания печени могут быть слабо выражены или вообще отсутствовать. Люди могут не знать, что они инфицированы ВГВ, но при этом они являются носителями инфекции. Хронический персистентный гепатит В обычно рассматривают как непрогрессирующий, тогда как хронический активный гепатит — более тяжелое заболевание, часто прогрессирующее до цирроза [8]. В отличие от носителей, больным ХГВ требуется противовирусная терапия. Носительство ВГВ — наличие HBsAg в организме человека более 6 месяцев при отсутствии признаков воспалительно-некротических изменений в печени. Механизм HBsAg носительства обусловлен интеграцией ДНК вируса гепатита В в геном клеток, который продуцирует вирусные белки, при этом клинические, морфологические и биохимические признаки гепатита В отсутствуют. Для значительной части носителей HBsAg характерно то, что интегрирован не весь геном, а только ген, ответственный за синтез HBsAg. Причины, которые могут приводить к формированию HBsAg носительства, до конца не установлены. От 85 до 100 % детей, рожденных от HBeAg- и HBsAg-положительных матерей, становятся носителями HBsAg. Это обусловлено иммунотолерантностью к HBeAg, который может проникать через плацентарный барьер. Носительство HBsAg развивается у 10–15 % детей и подростков и 1–10 % взрослых.

ВГВ передается через инфицированную кровь и другие биологические жидкости организма (слюну, семенную жидкость и влагалищные выделения)⁴. Механизм передачи инфекции — парентеральный. Инфекция может передаваться как естественными (перинатальным, половым, бытовым (через контаминированные вирусом предметы гигиены)), так и искусственными (при проведении медицинских лечебно-диагностических парентеральных манипуляций, немедических инвазивных процедур) путями. В регионах с высокой эндемичностью ВГВ передается в основном перинатальным путем [9].

Распространенность (частота заражения) ВГВ и пути передачи инфекции различаются в разных частях мира. При-

¹ Global Health Estimates 2015: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000–2015. WHO, Geneva; 2016. http://www.who.int/entity/healthinfo/global_burden_disease/GHE2015_Deaths_Global_2000_2015.xls

² Global Hepatitis Report, WHO, Geneva; 2017. <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255016/9789241565455-eng.pdf?sequence=1>

³ О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2016 году: Государственный доклад. 2017. <http://www.rosпотребнадзор.ru/upload/iblock/0b3/gosudarstvennyy-doklad-2016.pdf>

⁴ Hepatitis B. WHO, 2018. <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>

⁵ Hepatitis B vaccines: WHO position paper — July 2017. Wkly Epidemiol Rec. 2017;27(92):369–92. <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255841/WER9227.pdf?sequence=1>

⁶ Chapter 10. Hepatitis B. In: Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. Hamborsky J, Kroger A, Wolfe S, eds. 13th ed. Washington: Public Health Foundation; 2015. <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/hepb.html>

мерно 45 % мирового населения проживает в высокоэндемичных регионах (более 8 % населения является HBsAg-положительным), 43 % — в среднеэндемичных регионах (от 2 до 7 % населения является HBsAg-положительным) и 12 % — в низкоэндемичных регионах (менее 2 % населения является HBsAg-положительным)⁷.

Наиболее высокая распространенность ХГВ отмечается в странах Африки, где инфицированы 6,1 % взрослого населения. Среди населения Западной Европы и Северной Америки заболеваемость хроническим гепатитом В составляет менее 1 %².

Цель работы — оценка состояния проблемы заболеваемости населения Российской Федерации острой и хронической формами гепатита В за период с 2013 по 2017 г. с учетом проведения профилактических мероприятий, а также обзор медицинских иммунобиологических препаратов для профилактики вирусного гепатита В.

Для достижения цели были поставлены следующие задачи:

1. Провести ретроспективный сравнительный анализ динамики и тенденции заболеваемости вирусным гепатитом В населения России в период с 2013 по 2017 г. (по данным Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Роспотребнадзор)).

2. Рассмотреть аспекты вакцинопрофилактики гепатита В в Российской Федерации в рамках Национального календаря профилактических прививок и Календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям, а также стратегии ВОЗ по вакцинации против гепатита В.

3. Представить перечень вакцин для профилактики вирусного гепатита В, зарегистрированных на территории Российской Федерации (по данным Государственного реестра лекарственных средств).

4. Рассмотреть перспективные направления совершенствования иммунобиологических препаратов для профилактики гепатита В в мире.

Заболеваемость вирусным гепатитом В в Российской Федерации в период с 2013 по 2017 г.

В настоящее время ВГВ относится к инфекциям, управляемым средствами специфической профилактики. Безопасные и эффективные вакцины для профилактики гепатита В стали доступны для массового применения с 1981 г., но в течение следующих 10 лет их применяли для вакцинации лиц из групп повышенного риска инфицирования ВГВ. Эта стратегия вакцинации не внесла существенного вклада в снижение распространения инфекции. В 1992 г. ВОЗ рекомендовала вакцинацию новорожденных и детей в возрасте до 1 года, дополнительно вакцинируя ранее невакцинированных подростков⁴.

В Российской Федерации вакцинопрофилактика гепатита В внедрялась поэтапно.

В 1990-е гг. в России отмечалось значительное повышение заболеваемости и на 100 тыс. населения этот показатель составлял: 1993 г. — 22,4; 1994 г. — 26,8; 1995 г. — 35,4; 1996 г. — 40,0 [10]. В этот период вакцинация проводилась только лицам, относящимся к группам высокого риска (детям, родившимся от матерей, положительных на HBsAg, пациентам отделений гемодиализа, медицинским работникам). Уровень охвата иммунизацией населения был низким и не оказал влияния на интенсивность эпидемического процесса. Страте-

гия вакцинопрофилактики требовала пересмотра, и в 1997 г. в Российской Федерации в Национальный календарь профилактических прививок была включена вакцинация новорожденных детей против гепатита В.

Вакцинация подростков в возрасте 13 лет против гепатита В была включена в Национальную программу иммунизации в Российской Федерации в 2001 году. В этот период были вакцинированы 96,5 % детей, а взрослых — 10–40 %. В период с 2000 по 2006 г. заболеваемость детей ОГВ снизилась в 15,3 раза, уровень носительства HBsAg — в 8 раз, заболеваемость ХГВ — в 2,7 раза. В то же время заболеваемость ОГВ населения в целом снизилась в 7 раз, а заболеваемость ХГВ оставалась на прежнем уровне [11, 12]. Массовая вакцинация населения России началась в 2006 г. в рамках Национального проекта в сфере здравоохранения «Здоровье», один из разделов которого предусматривал дополнительную вакцинацию против гепатита В взрослого населения от 18 до 55 лет. По данным Роспотребнадзора, к 2010 г. в целом по стране были вакцинированы 45 млн взрослых в возрасте от 18 до 59 лет (54 % от численности данной возрастной группы)⁸.

В 2008 г., через 10 лет после начала внедрения широкомасштабной вакцинации против гепатита В в России, показатель заболеваемости ОГВ составлял 4,0 на 100 тыс. населения и к 2014 г. он снизился до 1,3 на 100 тыс. населения. При этом заболеваемость ХГВ оставалась на высоком уровне, показатель на 100 тыс. населения в 2008 и 2014 гг. составлял 14,2 и 11,3 соответственно³. Это свидетельствует о существовании постоянного и существенного резервуара инфекции.

В настоящее время в Российской Федерации заболеваемость ОГВ благодаря широкому комплексу профилактических и противоэпидемических мероприятий имеет тенденцию к снижению. Согласно данным Роспотребнадзора, за последние годы, с 2013 по 2017 г., показатель заболеваемости ОГВ снизился с 1,33 (2013 г.) до 0,86 (2017 г.) на 100 тыс. населения, регистрируются единичные случаи ОГВ среди детей до 17 лет (0,08 на 100 тыс. детей). Данные представлены в таблице 1. По регионам наиболее высокий показатель заболеваемости ОГВ в 2016 г. был зарегистрирован в г. Севастополе (6,13 на 100 тыс. населения)³.

В настоящее время заболеваемость ХГВ остается актуальной проблемой здравоохранения в России. Несмотря на высокие показатели заболеваемости ХГВ, за период с 2013 по 2017 г. зарегистрировано его медленное снижение. Так, в 2017 г. заболеваемость ХГВ уменьшилась на 17,9 % по сравнению с 2013 г. (табл. 1). При этом следует отметить, что показатели резко отличаются по субъектам Российской Федерации (от 4,5 до 147,6 на 100 тыс. населения). Например, в 2016 г., по данным Роспотребнадзора³, наиболее высокий уровень заболеваемости ХГВ (147,6 на 100 тыс. населения) был зафиксирован в Санкт-Петербурге и в 1,7 раза ниже (85,5 на 100 тыс. населения) — в Москве. Возросла доля больных хронической формой гепатита В: если в 2002 г. отношение заболеваемости ОГВ к ХГВ составляло 1:2, то в 2016 г. — 1:6. Установлено увеличение доли лиц с антителами к HBsAg-антигену до 33,1 %³. Эти данные свидетельствуют о высокой интенсивности скрыто протекающего эпидемического процесса.

Тенденция снижения заболеваемости ОГВ, стабилизация заболеваемости ХГВ и снижение заболеваемости гепатоцеллюлярной карциномой за последние годы в Российской Фе-

⁷ Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. WHO, 2015. http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/154590/9789241549059_eng.pdf

⁸ Протокол селекторного совещания у руководителя Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека № 13 от 20.07.2010. «О ходе иммунизации населения в рамках национального календаря профилактических прививок». <http://www.40.rospotrebnadzor.ru/documents/ros/proto/33213/print/>

Таблица 1. Анализ заболеваемости вирусным гепатитом В населения Российской Федерации за период с 2013 по 2017 г.
Table 1. Incidence of acute and chronic hepatitis B infection in Russia from 2013 to 2017 (per 100000 population)

Заболевание	Заболеваемость гепатитом В, количество случаев на 100 тыс. населения, в год				
	2013	2014	2015	2016	2017
Острый гепатит В	1,33	1,32	1,12	0,94	0,86
Острый гепатит В у детей до 17 лет	0,08	0,10	0,08	0,08	0,04
Хронический гепатит В	11,69	11,1	10,8	10,1	9,6
Носительство вируса гепатита В	16,2	15,86	13,87	11,69	10,13

^{3,9} По данным Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Роспотребнадзор)

Таблица 2. Охват вакцинацией против гепатита В населения Российской Федерации за период с 2013 по 2017 г.
Table 2. Hepatitis B vaccination coverage in Russia from 2013 to 2017

Возрастные группы	Охват вакцинацией против гепатита В по годам				
	2013	2014	2015	2016	2017
Всего вакцинировано, млн человек	4,2	5,1	3,3	3,87	3,27
Из них дети, млн человек	1,75	1,8	1,8	1,8	1,77
Охват своевременной вакцинацией против гепатита В детей по достижении 12 месяцев, %	97,3	96,6	97,0	96,9	97,15
Охват вакцинацией лиц в возрасте 18–35 лет, %	90,2	92,0	93,5	94,4	95,31
Охват вакцинацией лиц в возрасте 36–59 лет, %	65,8	71,2	74,8	80,0	83,56

^{3,9} По данным Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Роспотребнадзор)

дерации были достигнуты благодаря увеличению охвата прививками населения против гепатита В. За период 2013–2017 гг. своевременный охват вакцинацией против гепатита В детей по достижении 12 месяцев продолжает сохраняться на уровне 97 % (табл. 2). Увеличивается охват иммунизацией взрослого населения. Так, в период с 2013 по 2017 г. охват вакцинацией у лиц в возрасте 18–35 лет увеличился с 90,2 до 95,31 %, в возрасте 36–59 лет — с 65,8 до 83,56 %^{3,9}.

Актуальной остается проблема носительства ВГВ. Показатель заболеваемости представлен в таблице 1. В 2017 г. зарегистрировано 14,9 тыс. впервые выявленных случаев носительства ВГВ. Показатель заболеваемости за период с 2013 по 2017 г. снизился с 16,2 до 10,13 на 100 тыс. населения.

В рамках глобальной стратегии борьбы с вирусным гепатитом В на 2020 и 2030 гг. ВОЗ поставлены цели снизить число HBsAg-положительных детей в возрасте до 5 лет до 1 % к 2020 и до 0,1 % — к 2030 году¹⁰.

Вакцинопрофилактика гепатита В

Иммунопрофилактика ВГВ проводится в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок и Календарем профилактических прививок по эпидемическим показаниям¹¹. В рамках Национального календаря профилактических прививок вакцинация против гепатита В проводится по схеме 0–1–6 месяцев. По схеме 0–1–2–12 месяцев проводят вакцинацию у детей, относящихся к группам риска (дети, родившиеся от HBsAg-положительных матерей, больных ви-

русным гепатитом В или перенесших вирусный гепатит В в третьем триместре беременности, не имеющих результатов обследования на маркеры гепатита В, потребляющих наркотические средства или психотропные вещества, из семей, в которых есть носитель HBsAg или больной ОГВ и ХГВ). В рамках Календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям вакцинация проводится контактными лицам из очагов заболевания, не болевшим, не привитым и не имеющим сведений о профилактических прививках против вирусного гепатита В¹¹. Вакцинация показана больным при регулярных переливаниях крови или введении препаратов крови; пациентам отделений гемодиализа; при трансплантации органов; членам семей, в которых есть носитель HBsAg или больной ОГВ и ХГВ, не привитым ранее и не имеющим маркеров гепатита В в крови; лицам, употребляющим инъекционные наркотики; медицинским работникам, которые подвержены риску инфицирования в связи с профессиональной деятельностью.

Согласно позиции ВОЗ, оптимальными считаются трехкратная или четырехкратная схемы вакцинации. Вакцинация первой дозой проводится новорожденным в первые 24 ч моновалентным препаратом, следующие дозы — моновалентными или комбинированными вакцинами (одновременно при иммунизации вакцинами Национального календаря профилактических прививок).

После рекомендуемой первичной трехкратной схемы вакцинации защитные титры анти-HBs антител формируются более чем у 95 % младенцев и детей и более чем у 90 % взрослых [9]. С возрастом иммунный ответ снижается⁵.

⁹ О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2017 году: Государственный доклад. 2018. http://www.rosпотребнадзор.ru/upload/iblock/c51/gd_2017_seb.pdf

¹⁰ Global Health Sector Strategy on viral hepatitis 2016–2021, towards ending viral hepatitis. WHO; 2016. <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/246177/WHO-HIV-2016.06-eng.pdf?sequence=1>

¹¹ Приказ Минздрава России от 21.03.2014 № 125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям».

Результаты исследования продолжительности защиты от инфекции лиц, вакцинированных в соответствии с трехкратной схемой иммунизации вакциной, полученной из плазмы крови больных ХГВ, подтвердили эффективность трехкратной схемы вакцинации [13]. В исследовании приняли участие 1578 неинфицированных лиц в возрасте от 6 месяцев до 50 лет. В течение 30 лет не было выявлено случаев острого и хронического гепатита В у вакцинированных лиц. Показано, что, несмотря на уровень титров анти-НВs антител, составляющий менее 10 мМЕ/мл, у лиц, не получивших бустерную вакцинацию, трехкратная схема вакцинации обеспечивала защиту от инфекции.

По этим данным было рассчитано, что приблизительно 90 % (диапазон 74–100 %) вакцинированных остается защищенными, по крайней мере, в течение 30 лет, независимо от наличия или отсутствия выявляемых анти-НВs антител [13].

Результаты метаанализа 22 исследований о необходимости введения бустерных доз вакцины против гепатита В, в которых вакцинированные лица находились под наблюдением 20 лет, привели к заключению, что защита от инфекции сохраняется в течение 20 лет после первичной вакцинации [14]. Согласно позиции ВОЗ, своевременная трехкратная схема вакцинации обеспечивает защиту от ВГВ, по меньшей мере, в течение 20 лет⁵.

По данным ВОЗ¹², к 2015 году 185 стран включили в свои Национальные календари иммунизации вакцину для профилактики ВГВ для применения у младенцев, при этом в 97 странах предусмотрено применение первой дозы сразу после рождения (у новорожденных). В 22 странах вакцина показана новорожденным только в случае рождения от НВsAg-положительных матерей. В четырех странах — только новорожденным, входящим в группы риска. В 2015 г. охват тремя дозами вакцины детей до 12 месяцев в мире достиг 84 %, что позволило снизить заболеваемость ХГВ среди детей до 5 лет с 4,7 до 1,3 %.

Массовая вакцинация способствовала тому, что в Западно-Тихоокеанском регионе ВОЗ (в том числе в Китае), где распространенность гепатита В среди детей составляла более 8 %, к 2014 г. этот показатель снизился до уровня менее 1 %⁴. Несмотря на положительную динамику снижения заболеваемости, ХГВ продолжает оставаться актуальной проблемой, поскольку в целом охват вакцинацией новорожденных детей (в первые 24 ч жизни) во всем мире в 2015 г. составил всего 39 %². Известно, что риск развития ХГВ наиболее высок у детей в течение первого года жизни. Метаанализ эффективности вакцины для профилактики ВГВ показал, что риск инфицирования детей, рожденных от НВsAg-положительных матерей и получивших первую дозу вакцины сразу после рождения, в 3,5 раза ниже по сравнению с младенцами, не получавшими препарат [15].

Эффективность и безопасность вакцин для профилактики гепатита В подтверждены многочисленными исследованиями [5, 16–18]. Результаты метаанализа по заболеваемости вакцинированных лиц свидетельствуют о том, что у лиц, вакцинированных 5–20 лет назад, не выявлены случаи ХГВ, хотя заболеваемость субклинической формой инфекции наблюдалась на уровне 0,7 % [19]. Вакцины для профилактики ВГВ обладают высоким профилем безопасности. После инъекции могут наблюдаться побочные действия: боль в месте введения, миалгия, повышение температуры свыше 37,7 °С. Как правило, побочные реакции слабой и средней степени выраженности являются кратковременными, проходящими в течение 24 ч

с момента вакцинации. Серьезные нежелательные явления (такие как анафилактический шок), наблюдаются редко (приблизительно 1,1 случай на 1 млн доз вакцины)^{13, 14}. Причинно-следственная связь между введением вакцины для профилактики гепатита В и развитием следующих поствакцинальных осложнений: синдрома Гийена—Барре, сахарного диабета, астмы, артрита, аутоиммунных заболеваний и синдрома внезапной смерти детей не выявлена [20–22].

Вакцины для профилактики гепатита В, разрешенные к применению в Российской Федерации

Все зарегистрированные вакцины для профилактики ВГВ представляют собой рекомбинантные вакцины, содержащие НВsAg, экспрессируемый дрожжевыми клетками (*Saccharomyces cerevisiae*, *Hansenula polymorpha*, *Pichia pastoris*).

НВsAg представлен тремя типами поверхностных белков, которые имеют общий С- и различные N-концы вследствие трансляции с различных сайтов инициации: S-НВsAg, М-НВsAg (pre-S2), L-НВsAg (pre-S1). Антиген S — основной компонент вирусной оболочки, L и М составляют 2 и 5–10 % от общего количества соответственно. Рекомбинантные вакцины содержат SHBs белок. SHBs путем самосборки собирается в сферические НВsAg частицы, которые представляют собой высокоиммуногенную α детерминанту⁵.

Количество НВsAg на дозу, которое необходимо для обеспечения защитной эффективности, будет отличаться в зависимости от показаний к применению. Стандартная доза вакцины для применения у детей содержит 5–10 мкг НВsAg, для взрослых — 10–20 мкг, для лиц с ослабленным иммунитетом и пациентов, находящихся на гемодиализе, рекомендовано четырехкратное введение удвоенных доз (40 мкг)⁵. В таблице 3 представлена информация об иммунологических свойствах вакцин, показаниях к применению и о наличии в составе вакцин консервантов в соответствии с инструкциями по применению медицинских иммунобиологических препаратов для профилактики вирусного гепатита В. Все вакцины против гепатита В, применяемые в Российской Федерации, содержат адъювант — гидроксид алюминия. Вакцины для профилактики гепатита В могут содержать консервант — мертиолят. Согласно Национальному календарю профилактических прививок вакцинация детей первого года жизни и беременных женщин проводится вакцинами, не содержащими консервант. Профилактическая эффективность вакцины для профилактики вирусного гепатита В составляет более 90 % (по данным инструкций по медицинскому применению на вакцины для профилактики ВГВ).

Направления совершенствования иммунобиологических препаратов для профилактики гепатита В

Исследования и разработка новых вакцин для профилактики гепатита В продолжаются в настоящее время. К основным направлениям совершенствования иммунобиологических препаратов для профилактики гепатита В можно отнести:

1. Получение вакцины на основе гликозилированного НВsAg

Рекомбинантный НВsAg в зарегистрированных в настоящее время и широко применяемых вакцинах для профилактики ВГВ, получаемых с использованием дрожжевых клеток, состоит исключительно из негликозилированного S полипептида и не содержит preS1/preS2⁵. В настоящее время разра-

¹² Immunization coverage. WHO; 2018. <http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/immunization-coverage>

¹³ Information sheet observed rate of vaccine reactions hepatitis B vaccine. WHO; 2012. http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/Hep_B_Vaccine_rates_information_sheet.pdf?ua=1

¹⁴ Global vaccine safety. Hepatitis B. WHO. http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/hepatitisb/en/

батываются вакцины, которые содержат гликозилированный preS1/preS2/S HBsAg. Например, в Израиле зарегистрирована вакцина Sci-B-Vac (SciGen), полученная с использованием клеточных линий млекопитающих [23]. Эта вакцина предназначена для применения у новорожденных и лиц, у которых после введения трех доз классических рекомбинантных вакцин не вырабатываются антитела на уровне защитного титра анти-HBs антител (≥ 10 мМЕ/мл), а также у пациентов с почечной недостаточностью и пациентов с заболеванием печени, не связанным с ВГВ. Зарегистрирована вакцина, содержащая в качестве антигена preS1, preS2 и S белок HBsAg — HeparGene (PowderJect) [24] и вакцина, содержащая PreS2 и S белок HBsAg — GenHevac-B (Pasteur)¹⁵.

2. Разработка и внедрение новых адъювантов

Одним из актуальных направлений совершенствования иммунобиологических препаратов является разработка и внедрение новых адъювантов. В настоящее время проводятся многочисленные исследования адъювантных свойств различных соединений. В Европе зарегистрирована рекомбинантная дрожжевая вакцина для профилактики гепатита В с адъювантом AS04 (смесь фосфата алюминия с 3-О-дезацетил-4'-монофосфорил липидом А) — Fendrix (ГлаксоСмитКляйн-Бичем)¹⁶. Новая вакцина предназначена для применения у взрослых людей с диагнозом «почечная недостаточность» (включая пациентов, перенесших гемодиализ и получающих гемодиализ), для которых классическая вакцина (с адъювантом гидроксид алюминия) является слабоиммуногенной.

В США зарегистрирована вакцина для профилактики гепатита В — HEPLISAV-B™ (Dynavax Technologies), содержащая в качестве адъюванта ISS 1018 (агонист TLR9) [25]. Вакцина предназначена для применения у взрослых (от 18 лет и старше).

3. Терапевтические вакцины для лечения вирусного гепатита В

Противовирусных препаратов для специфического лечения ОГВ не существует. Для терапии ХГВ в настоящее время рекомендованы: стандартный и пегилированный интерферон-альфа, а также препараты на основе аналогов нуклеозидов/нуклеотидов — тенофовир и энтекавир [26]. Недостатком применения аналогов нуклеозидов является развитие лекарственной устойчивости, необходимость применения этой группы препаратов на протяжении всей жизни, поскольку действие основано на подавлении репликации вируса. При прекращении приема препарата заболевание прогрессирует. К недостаткам применения препаратов интерферона-альфа можно отнести инъекционный способ введения, проявление побочного действия, а также их высокую стоимость [26]. Одним из перспективных направлений разработки специфических средств для лечения ВГВ являются терапевтические вакцины. Иммунотерапевтическое действие таких препаратов должно быть направлено на индукцию не только Т-клеточного иммунного ответа, но и провоспалительных цитокинов, способных контролировать и подавлять репликацию вируса. Одна из таких вакцин под названием ABX203 (HeberNasvac) была зарегистрирована на Кубе и разрешена к применению в 2015 году [27]. Терапевтическая вакцина ABX203 (HeberNasvac), представляющая собой комбинацию

рекомбинантных антигенов HBsAg и HBeAg, вводится одновременно интраназально и подкожно, аналогично стратегии комбинированного парентерального и интраназального способов введения ВИЧ-вакцины. Согласно опубликованным результатам [27], вакцина успешно прошла I, II и III фазы клинических исследований для лечения пациентов с ХГВ.

В качестве терапевтических вакцин также были предложены и прошли клинические исследования следующие виды препаратов:

- профилактические вакцины в комплексе со специфическими противовирусными препаратами. Например, опубликованы результаты клинических исследований препарата на основе вакцины для профилактики гепатита В (с preS2/HBsAg) + IL-7 + энтекавир или тенофовир (NCT01027065)¹⁷;

- ДНК-вакцины на основе плазмидных ДНК, содержащих нуклеотидную последовательность, кодирующую поверхностный антиген ВГВ, или комбинации плазмидных ДНК, содержащих в качестве целевых генов поверхностный антиген, капсидный и полимеразный белки ВГВ и IL-12 + противовирусный препарат (NCT00536627; NCT00513968; NCT01189656)^{18, 19, 20};

- иммунный комплекс HBsAg/анти-HBs с гидроксидом алюминия в качестве адъюванта [28].

К перспективным направлениям относится разработка терапевтических иммунобиологических препаратов на основе антител к PD-L1. В настоящее время моноклональные антитела к лигандам белка PD1 — PD-L1 находятся на этапе клинических исследований в качестве компонентов противоопухолевых препаратов для иммунотерапии широкого спектра опухолей [29].

Заключение

По данным Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека на территории Российской Федерации на протяжении последних пяти лет заболеваемость гепатитом В остается на стабильно низком уровне. Своевременная вакцинация детей по достижении 12 месяцев, увеличение охвата вакцинацией взрослого населения возрастных групп 18–35 и 36–59 лет за период с 2013 по 2017 г. позволили снизить заболеваемость острым гепатитом В, стабилизировать заболеваемость хроническим гепатитом В и снизить заболеваемость гепатоцеллюлярной карциномой. Эффективность вакцинации обеспечивается благодаря применению вакцин у новорожденных в пределах 24 ч с момента рождения. Профилактическая эффективность вакцин для профилактики вирусного гепатита В составляет более 90 % (по данным инструкций по медицинскому применению на вакцины для профилактики ВГВ).

Однако следует отметить, что есть группы пациентов, у которых после введения трех доз классических рекомбинантных вакцин не вырабатываются антитела на уровне защитного титра анти-HBs антител (≥ 10 мМЕ/мл), и для таких пациентов разрабатываются вакцины нового поколения.

В мире на данный момент актуальными направлениями совершенствования иммунобиологических препаратов для профилактики гепатита В являются: получение вакцин на основе гликозилированного preS1/preS2/S HBsAg, разработка и вне-

¹⁵ <https://www.mesvaccines.net/web/vaccines/48-genhevac-b-pasteur>

¹⁶ Fendrix: EPAR — Product Information. https://www.ema.europa.eu/en/search/search?search_api_views_fulltext=fendrix

¹⁷ Dose Escalation of Interleukin-1 (IL-7) added on antiviral treatment and vaccination in HBeAg-negative chronic hepatitis B virus (HBV) infected patients (Convert). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01027065>

¹⁸ Efficacy and tolerance of naked DNA vaccine in patients with chronic B hepatitis (VAC-ADN). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00536627>

¹⁹ Phase I study to investigate the safety and efficacy of HBV DNA vaccine. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00513968>

²⁰ A clinical study on therapeutic double-plasmid hepatitis B virus (HBV) DNA vaccine in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01189656>

дрение новых адъювантов или адъювантных систем с целью обеспечения высокой иммуногенности вакцин для применения у лиц, для которых классическая рекомбинантная вакцина не индуцирует защитный уровень антител (IgG антитела к HBsAg менее 10 мМЕ/мл).

Вопросы терапии вирусного гепатита В также остаются актуальной проблемой здравоохранения. Специфической терапии ОГВ не существует. Для лечения ХГВ ВОЗ рекомендует применение препаратов на основе нуклеотидных аналогов (тенофовир, энтекавир). Однако основным их недостатком является развитие лекарственной устойчивости. В настоящее время одним из перспективных направлений разработки специфических средств для лечения вирусного гепатита В являются терапевтические вакцины. Ряд разработанных препаратов разрешен к применению в зарубежных странах.

В Российской Федерации проводятся исследования по разработке вакцин гепатита В нового поколения, которые содержат в своем составе в качестве активного компонента рекомбинантный поверхностный антиген вируса гепатита В, имеющий мутацию G145R, и могут содержать рекомбинантный HBsAg дикого типа серотипа ауw и/или адw. Проводятся исследования вакцин для терапевтического применения на основе иммуногенных эпитопов preS-области и НВс антигена, обеспечивающие индуцирование анти-preS1, анти-preS2 и анти-НВс антител, что позволит расширить защитный спектр противовирусного гуморального иммунитета по сравнению только с анти-НВс антителами в случае вакцины второго поколения. За счет использования эпитопов, специфичных для preS областей и НВсAg, вакцина может иметь не только профилактическое действие широкого спектра, но и терапевтическое применение.

Таблица 3. Перечень вакцин для профилактики вирусного гепатита В, зарегистрированных на территории Российской Федерации*

Table 3. Hepatitis B vaccines licensed in Russia (according to patient information leaflets for hepatitis B vaccines)

№ п/п	Торговое наименование	Производитель	Иммунологические свойства	Показания к применению	Содержание антигена в вакцине	Наличие в составе вакцины консервантов
Моновалентные вакцины						
1	Регевак® В (Вакцина против гепатита В, рекомбинантная дрожжевая жидкая)	АО «Биннофарм», Россия	Защитный титр антител у 90 % вакцинированных	Профилактика гепатита В у детей в рамках Национального календаря профилактических прививок и лиц из групп повышенного риска инфицирования вирусом гепатита В**. Прививки рекомендуют проводить всем группам населения	Дозы для применения: у детей — 0,5 мл: 10 мкг HBsAg; у взрослых — 1 мл: 20 мкг HBsAg	Тиомерсал от 25 до 50 мкг/мл и без консерванта
2	Вакцина гепатита В рекомбинантная дрожжевая	ЗАО НПК «Комбиотех», Россия	Защитный титр антител более чем у 90 % вакцинированных	Специфическая профилактика вирусного гепатита В, вызванного всеми известными субтипами вируса, у детей, подростков и взрослых. В соответствии с Национальным календарем профилактических прививок и Календарем профилактических прививок по эпидемическим показаниям вакцинация против гепатита В показана всем группам населения, не привитым ранее, лицам из групп повышенного риска инфицирования вирусом гепатита В**	Дозы для применения: у детей — 0,5 мл: 10 мкг HBsAg; у взрослых — 1 мл: 20 мкг HBsAg	Тиомерсал от 25 до 50 мкг/мл и без консерванта
3	Эувакс В (вакцина для профилактики гепатита В рекомбинантная)	Эл Джи Хем, Лтд, Корея	Защитный титр антител более чем у 94,1 % вакцинированных	Специфическая профилактика гепатита В у детей в рамках Национального календаря профилактических прививок и лиц из групп повышенного риска инфицирования вирусом гепатита В**	Дозы для применения: у детей — 0,5 мл: 10 мкг HBsAg; у взрослых — 1 мл: 20 мкг HBsAg	Без консерванта
4	Вакцина гепатита В рекомбинантная (рДНК)	Серум Инститьют оф Индия Лтд, Индия	Формирование защитного титра антител	Специфическая профилактика инфекции, вызываемой вирусом гепатита В, у детей в возрасте от 1 года и взрослых. В соответствии с Национальным календарем профилактических прививок и Календарем профилактических прививок по эпидемическим показаниям вакцинация против гепатита В показана всем группам населения, не привитым ранее, лицам из групп повышенного риска инфицирования вирусом гепатита В**	Дозы для применения: у детей — 0,5 мл: 10 мкг HBsAg; у взрослых — 1 мл: 20 мкг HBsAg	Тиомерсал от 25 до 50 мкг/мл

Продолжение таблицы 3

№ п/п	Торговое наименование	Производитель	Иммунологические свойства	Показания к применению	Содержание антигена в вакцине	Наличие в составе вакцины консервантов
5	Энджерикс® В (Вакцина против гепатита В рекомбинантная)	Глаксо-Смит-Кляйн Байолоджикалз, С.А., Бельгия	Образование защитного титра антител. Профилактическая эффективность у 89–100 % вакцинированных	Специфическая профилактика вирусного гепатита В, вызванного всеми известными субтипами вируса, у детей, подростков и взрослых. В соответствии с Национальным календарем профилактических прививок и Календарем профилактических прививок по эпидемическим показаниям вакцинация против гепатита В показана всем группам населения, не привитым ранее, лицам из групп риска заболевания вирусным гепатитом В*	Дозы для применения: у детей — 0,5 мл: 10 мкг HBsAg; у взрослых — 1 мл: 20 мкг HBsAg	Без консерванта
Комбинированные вакцины						
6	Инфанрикс® Гекса (Вакцина для профилактики дифтерии, столбняка, коклюша (бесклеточная), полиомиелита (инактивированная), гепатита В комбинированная, адсорбированная в комплексе с вакциной для профилактики инфекции, вызываемой <i>Haemophilus influenzae</i> тип b конъюгированной, адсорбированная)	Глаксо-Смит-Кляйн Байолоджикалз, С.А., Бельгия	Защитный титр антител после первичной вакцинации не менее чем у 95,7 % вакцинированных; после ревакцинации — не менее чем у 98,4 % вакцинированных	Первичная вакцинация и ревакцинация детей против дифтерии, столбняка, коклюша, гепатита В, полиомиелита и инфекции, вызываемой <i>Haemophilus influenzae</i> тип b	Доза 0,5 мл: HBsAg — 10 мкг, анатоксин дифтерийный — не менее 30 МЕ, анатоксин столбнячный — не менее 40 МЕ, анатоксин коклюшный — 25 мкг, гемагглютинин филаментозный — 25 мкг, пертактин — 8 мкг, вирус полиомиелита тип 1 инактивированный — 40 ЕД D-антигена, вирус полиомиелита тип 2 инактивированный — 8 ЕД D-антигена, вирус полиомиелита тип 3 инактивированный — 32 ЕД D-антигена	Без консерванта
7	Бубо®-М (Вакцина комбинированная гепатита В и анатоксина дифтерийно-столбнячного с уменьшенным содержанием антигенов адсорбированная жидкая)	ЗАО НПК «Комбиотех», Россия	Образование специфического иммунитета против гепатита В, дифтерии и столбняка	Вакцинация против гепатита В, дифтерии и столбняка у детей старше 6 лет, подростков и взрослых	Доза 0,5 мл: 10 мкг HBsAg, 5 флокулирующих единиц дифтерийного и 5 антикоксинсвязывающих единиц столбнячного анатоксинов	Тиомерсал — 25 мкг/мл
8	Бубо®-Кок	ЗАО НПК «Комбиотех», Россия	Формирование специфического иммунитета против коклюша, дифтерии, столбняка и гепатита В	Вакцинация против коклюша, дифтерии, столбняка и гепатита В детей до 4 лет	Доза 0,5 мл: 15 флокулирующих единиц дифтерийного, 5 единиц связывания столбнячного анатоксинов, 10 млрд коклюшных бактерий, 5 мкг HBsAg	Тиомерсал — 50 мкг/мл

№ п/п	Торговое наименование	Производитель	Иммунологические свойства	Показания к применению	Содержание антигена в вакцине	Наличие в составе вакцины консервантов
9	Вакцина против коклюша, дифтерии, столбняка и гепатита В адсорбированная (Вакцина АКДС-Геп В)	АО «НПО «Микроген», Россия	Введение препарата в соответствии с утвержденной схемой вызывает формирование специфического иммунитета против коклюша, дифтерии, столбняка и гепатита В	Профилактика коклюша, дифтерии, столбняка и гепатита В у детей	Доза 0,5 мл: 5 мкг HBsAg, 15 флокулирующих единиц дифтерийного анатоксина, 5 единиц связывания столбнячного анатоксина, 10 млрд коклюшных бактерий	Тиомерсал от 35 до 50 мкг/мл и без консерванта

[†] По данным Инструкций по медицинскому применению на вакцины для профилактики ВГВ²¹.

^{**} Группы повышенного риска инфицирования вирусом гепатита В²²:

- дети и взрослые из семей, в которых есть носитель HBsAg или больной острым вирусным гепатитом В и хроническими вирусными гепатитами, не привившиеся ранее и не имеющие маркеров гепатита В в крови;
- дети домов ребенка, детских домов и интернатов;
- лица, у которых произошел контакт с материалом, инфицированным вирусом гепатита В;
- медицинские работники, имеющие контакт с кровью и/или ее компонентами;
- лица, занятые в производстве иммунобиологических препаратов из донорской и плацентарной крови;
- дети и взрослые, регулярно получающие кровь и ее препараты, больные центров и отделений гемодиализов, пересадки почки, сердечно-сосудистой и легочной хирургии, гематологии и др.;
- дети, родившиеся от матерей-носителей HBsAg, больных вирусным гепатитом В или перенесших вирусный гепатит В в третьем триместре беременности, не имеющих результатов обследования на маркеры гепатита В, употребляющих наркотические средства или психотропные вещества;
- лица, употребляющие инъекционные наркотики;
- студенты медицинских институтов и учащиеся средних медицинских учебных заведений (в первую очередь выпускники);
- контактные лица из очагов заболевания, не болевшие, не привитые и не имеющие сведений о профилактических прививках против вирусного гепатита В.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00023-18-02 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР АААА-А18-118021590046-9).

Acknowledgments. The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project No. 056-00023-18-02 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. АААА-А18-118021590046-9).

Информация об отсутствии конфликта интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

Литература / References

1. Konstantinou D, Deutsch M. The spectrum of HBV/HCV coinfection: epidemiology, clinical characteristics, viral interactions and management. *Ann Gastroenterol.* 2015;28(2):221–8.
2. Sunbul M. Hepatitis B virus genotypes: global distribution and clinical importance. *World J Gastroenterol.* 2014;20(18):5427–34. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i18.5427>
3. Kramvis A. The clinical implications of hepatitis B virus genotypes and HBeAg in pediatrics. *Rev Med Virol.* 2016;26(4):285–303. <https://doi.org/10.1002/rmv.1885>
4. Озерецковский НА, Шалунова НВ, Петручук ЕМ, Индикова ИН. Вакцинопрофилактика гепатита В. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* 2015;2(81):87–95. [Ozeretskovsky NA, Shalunova NV, Petrushuk EM, Indikova IN. Vaccinoprophylaxis of hepatitis B. *Epidemiologiya i vaktzinoprofilaktika = Epidemiology and Vaccine Prevention.* 2015;2(81):87–95 (In Russ.)]
5. Heijink RA, Bergen PV, Melber K, Janowicz ZA, Osterhaus AD. Hepatitis B surface antigen (HBsAg) derived from yeast cells (*Hansenula polymorpha*) used to establish an influence of antigenic subtype (adw2, adr, ayw3) in measuring the immune response after vaccination. *Vaccine.* 2002;20(17–18):2191–6. [https://doi.org/10.1016/S0264-410X\(02\)00145-7](https://doi.org/10.1016/S0264-410X(02)00145-7)
6. Shimakawa Y, Lemoine M, Bottomley C, Njai HF, Ndow G, Jatta A, et al. Birth order and risk of hepatocellular carcinoma in chronic carriers of hepatitis B virus: a case-control study in the Gambia. *Liver Int.* 2015;35(10):2318–26. <https://doi.org/10.1111/liv.12814>
7. McGlynn KA, London WT. The global epidemiology of hepatocellular carcinoma: present and future. *Clin Liver Dis.* 2011;15(2):223–43. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2011.03.006>
8. Peters RL. Viral hepatitis: a pathologic spectrum. *Am J Med Sci.* 1975;270(1):17–31.
9. Van Damme P, Ward J, Shouval D, Wiersma S, Zanetti A. Hepatitis B vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, eds. *Vaccines.* 7th ed. Elsevier Saunders; 2017. P. 342–75.
10. Klushkina VV, Kyuregyan KK, Kozhanova TV, Popova OE, Dubrovina PG, Isaeva OV, et al. Impact of universal hepa-

²¹ Государственный реестр лекарственных средств. Available from: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>

²² МУ 3.3.1889-04. 3.3. Иммунопрофилактика инфекционных болезней. Порядок проведения профилактических прививок. Методические указания (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 04.03.2004).

- titis B vaccination on prevalence, infection-associated morbidity and mortality, and circulation of immune escape variants in Russia. *PLoS One*. 2016;11(6):e0157161. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157161>
11. Шахгильдян ИВ, Михайлов МИ, Онищенко ГГ. *Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика)*. М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ; 2003. [Shakhgildyan IV, Mikhailov MI, Onishchenko GG. *Parenteralnye virusnye gepatity (epidemiologiya, diagnostika, profilaktika)*. Moscow: GOU VUNMITS MZ RF; 2003 (In Russ.)]
 12. Шульгина НИ, Стасенко ВЛ. Оценка эффективности массовой иммунизации населения против гепатита В в Новосибирской области. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2011;100(1):125–8. [Shulgina NI, Stassenko VL. Estimation of efficiency of mass immunization of the population against hepatitis B in Novosibirsk oblast. *Sibirskij medicinskij zhurnal (Irkutsk) = Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2011;100(1):125–8 (In Russ.)]
 13. Lin AW, Wong KH. Long-term protection of neonatal hepatitis B vaccination in a 30-year cohort in Hong Kong. *J Hepatol*. 2013;59(6):1363–4. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.08.021>
 14. McMahon BJ, Dentinger CM, Bruden D, Zanis C, Peters H, Hurlburt D, et al. Antibody levels and protection after hepatitis B vaccine: results of a 22-year follow-up study and response to a booster dose. *J Infect Dis*. 2009;200(9):1390–6. <https://doi.org/10.1086/606119>
 15. Lee C, Gong Y, Brok J, Boxall EH, Gluud C. Hepatitis B immunisation for newborn infants of hepatitis B surface antigen-positive mothers. *Cochrane Database of Syst Rev*. 2006;(2):CD004790. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004790.pub2>
 16. Van Den Ende C, Marano C, Van Ahee A, Bunge EM, De Mollerlooze L. The immunogenicity and safety of GSK's recombinant hepatitis B vaccine in adults: a systematic review of 30 years of experience. *Expert Rev Vaccines*. 2017;16(8):811–32. <https://doi.org/10.1080/14760584.2017.1338568>
 17. Акимкин ВГ, Семенович ТА. Эпидемиологическая и иммунологическая эффективность вакцинации медицинских работников против гепатита В. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2017;16(4):52–7. [Akimkin VG, Semenenko TA. Epidemiological and immunological efficacy of health workers vaccination against hepatitis B. *Epidemiologiya i vaksinoprofilaktika = Epidemiology and Vaccine Prevention*. 2017;16(4):52–7 (In Russ.)] <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2017-16-4-52-57>
 18. Фельдблюм ИВ, Николаева АМ, Павроз КА, Данилина ТВ, Соснина ОЮ, Вязникова ТВ и др. Безопасность и иммуногенность отечественной комбинированной вакцины против коклюша, дифтерии, столбняка, гепатита В и Hib-инфекции, содержащей бесклеточный коклюшный компонент, при иммунизации взрослых. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2016;(1):46–51. [Feldblyum IV, Nikolaeva AM, Pavroz KA, Danilina TV, Sosnina OYu, Vyaznikova TV, et al. Safety and immunogenicity of a national combined vaccine against pertussis, diphtheria, tetanus, hepatitis B and Hib-infection, containing acellular pertussis component, during immunization of adults. *Zhurnal mikrobiologii, ehpidemiologii i immunobiologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunology*. 2016;(1):46–51 (In Russ.)]
 19. Poorolajal J, Mahmoodi M, Majdzadeh R, Nasser-Moghadam S, Haghdoost A, Fotouhi A. Long-term protection provided by hepatitis B vaccine and need for booster dose: a meta-analysis. *Vaccine*. 2010;28(3):623–31. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.10.068>
 20. Mikaeloff Y, Caridade G, Assi S, Tardieu M, Suissa S. Hepatitis B vaccine and risk of relapse after a first childhood episode of CNS inflammatory demyelination. *Brain*. 2007;130(4):1105–10. <https://doi.org/10.1093/brain/awl368>
 21. Yu O, Bohlke K, Hanson CA, Delaney K, Rees TG, Zavitkovsky A, et al. Hepatitis B vaccine and risk of autoimmune thyroid disease: a vaccine safety datalink study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2007;16(7):736–45. <https://doi.org/10.1002/pds.1354>
 22. Duclos P. Safety of immunisation and adverse events following vaccination against hepatitis B. *Expert Opin Drug Saf*. 2003;2(3):225–31. <https://doi.org/10.1517/14740338.2.3.225>
 23. Gerlich WH. Prophylactic vaccination against hepatitis B: achievements, challenges and perspectives. *Med Microbiol Immunol*. 2015;204(1):39–55. <https://doi.org/10.1007/s00430-014-0373-y>
 24. Beran J. Safety and immunogenicity of a new hepatitis B vaccine for the protection of patients with renal insufficiency including pre-haemodialysis and haemodialysis patients. *Expert Opin Biol Ther*. 2008;8(2):235–47. <https://doi.org/10.1517/14712598.8.2.235>
 25. Leroux-Roels G. Old and new adjuvants for hepatitis B vaccines. *Med Microbiol Immunol*. 2015;204(1):69–78. <https://doi.org/10.1007/s00430-014-0375-9>
 26. Gish RG, Given BD, Lai CL, Locarnini SA, Lau JY, Lewis DL, Schlupe T. Chronic hepatitis B: virology, natural history, current management and a glimpse at future opportunities. *Antiviral Res*. 2015;(121):47–58. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2015.06.008>
 27. Лобаина Мато Я, Агилар Рубидо Х, Гильен Нието Х. ABX203, инновационная терапевтическая вакцина для больных хроническим гепатитом В. *Альманах клинической медицины*. 2016;44(6):713–18. [Lobaina Mato Y, Aguilar Rubido J, Guillén Nieto G. ABX203, a novel therapeutic vaccine for chronic hepatitis B patients. *Almanah klinicheskoy mediciny = Almanac of Clinical Medicine*. 2016;44(6):713–18 (In Russ.)] <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2016-44-6-713-718>
 28. Michel ML, Deng Q, Mancini-Bourgine M. Therapeutic vaccines and immune-based therapies for the treatment of chronic hepatitis B: perspectives and challenges. *J Hepatol*. 2011;54(6):1286–96. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.12.031>
 29. Fiscaro P, Valdatta C, Massari M, Loggi E, Biasini E, Sacchelli L, et al. Antiviral intrahepatic T-cell responses can be restored by blocking programmed death-1 pathway in chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2010;138(2):682–93. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.09.052>

Об авторах

Хантимирова Лейсан Маратовна, аналитик Управления экспертизы противовирусных МИБП Центра экспертизы и контроля МИБП ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-6269-0201>

Козлова Татьяна Юрьевна, эксперт 1 категории Управления экспертизы противовирусных МИБП Центра экспертизы и контроля МИБП ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-0819-2978>

Постнова Евгения Леонидовна, канд. биол. наук, главный эксперт лаборатории вирусных вакцин Испытательного центра экспертизы качества МИБП ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-1798-4910>

Шевцов Владимир Александрович, канд. мед. наук, начальник Управления экспертизы противовирусных МИБП Центра экспертизы и контроля МИБП ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-7164-2890>

Рукавишников Андрей Владимирович, канд. биол. наук, заместитель начальника Управления экспертизы противовирусных МИБП Центра экспертизы и контроля МИБП ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-4536-2040>

Поступила 11.05.2018
После доработки 09.11.2018
Принята к публикации 15.11.2018

Authors

Leysan M. Khantimirova, Analyst of the Division for Evaluation of Antiviral Medicinal Immunobiological Products of the Centre for Evaluation and Control of Medicinal Immunobiological Products of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-6269-0201>

Tatyana Yu. Kozlova, 1st Professional Category Expert of the Division for Evaluation of Antiviral Medicinal Immunobiological Products of the Centre for Evaluation and Control of Medicinal Immunobiological Products of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-0819-2978>

Evgeniya L. Postnova, Candidate of Biological Sciences, Chief Expert of the Laboratory of Viral Vaccines of the Testing Centre for Evaluation of Medicinal Immunobiological Products' Quality of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-1798-4910>

Vladimir A. Shevtsov, Candidate of Medicinal Sciences, Head of the Division for Evaluation of Antiviral Medicinal Immunobiological Products of the Centre for Evaluation and Control of Medicinal Immunobiological Products of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-7164-2890>

Andrey V. Rukavishnikov, Candidate of Biological Sciences, Deputy Head of the Division for Evaluation of Antiviral Medicinal Immunobiological Products of the Centre for Evaluation and Control of Medicinal Immunobiological Products of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-4536-2040>

Received 11 May 2018
Revised 9 November 2018
Accepted 15 November 2018