

# Ваксини за профилактика на вирусен хепатит В

Д-р Н. Владимирова, гл.ас.

Зав. секция „Епидемиология“, Национален център по заразни и паразитни болести - гр. София

Хепатит В вирусната инфекция се определя от Световната здравна организация като основен глобален здравен проблем въз основа на оценката, че повече от 2 милиона от населението на Земята е инфектирано с вируса на хепатит В, а над 360 милиона са с хронични инфекции на черния дроб и в риск от сериозни усложнения, включително чернодробна цироза и смърт от хепатоцелуларен карцином.

**Ключови думи:** вирусен хепатит В, HBsAg, ваксина, anti-HBs.

Основна и успешна мярка за ограничаване на инфекцията с нейните последствия е ваксинацията. През последните две десетилетия на XX<sup>ти</sup> век бяха разработени ваксини за профилактика на хепатит В. Рекомбинантните ДНК ваксини се прилагат широко за превенция на инфекцията във всички възрасти.

През 1970 г. при изучаване естеството на хепатит В вирусната инфекция *Krugman* и *колегите му* кипват за една минута серумен препарат, съдържащ MS-2 щам на хепатит В вирус, за да определят ефекта на топлината върху инфекциозността на вируса и установяват, че поставянето в условия на кипене за време от една минута разрушава инфекциозността на препарата, но инактивираният посредством топлина материал впоследствие показва имуногенни и частично протективни свойства при последващо заразяване на доброволци<sup>[22,23]</sup>.

Разбирането, че повърхностният антиген на вируса на хепатит В (HBsAg) би могъл да служи като имуноген за производство на протективни антители срещу вируса на хепатит В (anti-HBs) води до разработването на прототипа на хепатит В ваксините<sup>[19,29]</sup>.

В началото на 80<sup>те</sup> години на XX<sup>ти</sup> век започва производството на ваксини, получени от плазма на хора, преболели от вирусен хепатит В и носители на HBsAg. Плазмената ваксина срещу хепатит В е забележително технологично постижение, особено поради факта, че е първата "противоракова ваксина" за превенция на свързания с хепатит В вирусна инфекция първичен хепатоцелуларен карцином. Тази първа ваксина обаче се сблъсква с три препятствия: ограничено производство, респ. количества, дължащо се на начина на добиване на ваксината; висока цена и възникването и разпространението на епидемията от СПИН по същото време. В същото време успешно се разработва рекомбинантната ДНК технология за експресия на HBsAg в други организми. Тази технология изцяло изключва участието на човешки продукти в производството на ваксината срещу хепатит В, позволява получаването

на HBsAg от дрожди или в клетки на бозайници и предлага потенциал за производство на неограничени количества ваксина<sup>[2,38]</sup>.

## ■ Плазмени ваксини

Плазмените ваксини са първите ваксини за превенция на вирусен хепатит В. Тяхната поява съвпада по време с началото на епидемията от СПИН през 80<sup>те</sup> години на XX<sup>ти</sup> век. Поради естествения страх към момента от използването на биологичен продукт от човешки произход, приложението им е сравнително ограничено и не достига мащабите на много скоро появилите се след тях рекомбинантни хепатит В ваксини. Ваксините съдържат 22-nm частици на HBsAg, получени от плазмата на лица, страдащи от хроничен вирусен хепатит В.

В производствения процес те са подложени на високочистиващи процедури (въздействие с фактори от физически, химически и органичен произход) с оглед пълното отстраняване на остатъчни инфекциозни частици. Методът на изготвяне на ваксината гарантира нейната безопасност, така че съмненията за предаването на кръвни патогени, вкл. HIV посредством плазмените ваксини, са доказани като безпочвени<sup>[16]</sup>.

## ■ Рекомбинантни ваксини

Рекомбинантните ваксини се използват с предимство в много страни по света.

Повечето съвременни лицензирани рекомбинантни ДНК ваксини срещу хепатит В съдържат HBsAg, протеин-продукт на S гена на хепатит В вируса<sup>[30]</sup>. Широко използваните понастоящем ваксини, произвеждани от дрожди, се добиват от генноинженерно модифицирани дрождеви клетки (*Saccharomyces cerevisiae*), съдържащи в генома си S гена, въведен там посредством плазмид. Технологиите



позволява производството на големи количества HBsAg.

Произвеждат се и ваксини, съдържащи освен HBsAg и pre-S1 и pre-S2 протеини<sup>[39]</sup>. Ваксина, произведена например в овариални клетки на китайски хамстер, съдържа HBsAg в гликозилирана и негликозилирана форма, както и гликозилиран pre-S2 протеин. Теоретично тази ваксина е по-имуногенна и по-ефикасна при хора, неизработващи имунитет след приложение на стандартната ваксина срещу хепатит В<sup>[12]</sup>.

В проучвания е установено, че ваксините, съдържащи pre-S1 и pre-S2 подсилват антигеновия имунен отговор към основния антиген на вируса на хепатит В и потенциално са подходящи за имунизация на лица, които генетично са предразположени към невъзможност за изработване на имунитет към ваксината срещу хепатит В. Високата производствена цена на тези ваксини обаче ограничава силно тяхното предлагане.

Без да се описва детайлно производственият цикъл на рекомбинантните ДНК ваксини, следва да се отбележи, че след намножаването на дрождевите клетки HBsAg се извлича от тях посредством поредица от физикохимични техники, вкл. хроматография и филтрация, така че да бъде максимално пречистен от дрождеви компоненти.

Експресираният HBsAg се самомоделира спонтанно в имуногенни сферични частици, много близки до естествените 22-nm частици, които циркулират в плазмата на лицата с хронична хепатит В вирусна инфекция. Подобно на естествения HBsAg, на повърхността на ваксиналните HBsAg частици се намира  $\alpha$  детерминантата, която е отговорна за имунния отговор.

Разликата между естествените и изкуствено получени частици е в гликозилирането на HBsAg. Във ваксините те са формирани от негликозилирани HBsAg и липиден матрикс, съдържащ основно фосфолипиди.

### ■ Състав на рекомбинантните ваксини

Ваксините са формулирани във фосфатно буфериран солеви разтвор и включват в състава си следните основни компоненти: активно вещество - антиген - HBsAg; адюванти; помощни вещества - включително консерванти и др.

Повърхностният антиген на хепатит В вируса е адсорбиран върху алуминиеви адюванти (алуминиев хидроксид или алуминиев фосфат). Като консервант се използва тимерозал (органично живачно съединение), чиято основна функция е свързана със задържане (потискане) на евентуална бактериална контаминация на ваксиналния продукт.

След 1999 г. се произвеждат и ваксини срещу хепатит В, които не включват в състава си тимерозал. Ваксините,

свободни от тимерозал, са за приложение в педиатричната практика и основно за имунизация на новородени, като в случая се разчита на свеждане до минимум на възможността за поява на неврологични усложнения (хипотетично, тъй като няма доказателства) в резултат на реакция на имунизирания организъм към тимерозал<sup>[8,31]</sup>.

Тимерозал продължава да се използва в състава на повечето хепатит В ваксини.

Рекомбинантните ваксини срещу хепатит В се изготвят като моноваксини или се включват като компонент в състава на комбинирани ваксини.

Произвеждат се и се прилагат в педиатричната практика следните комбинирани ваксини:

- Дифтерия-тетанус-коклюш целоклетъчна и хепатит В (ДТКц-хепВ);
- Дифтерия-тетанус-коклюш целоклетъчна - Haemophilus influenzae type b conjugate (Hib) - хепатит В (ДТКц-Hib-хепВ);
- Дифтерия-тетанус-коклюш ацелуларна и хепатит В (ДТаК-хепВ);
- Дифтерия-тетанус-коклюш ацелуларна-Hib-инактивирана полиомиелитна ваксина - хепатит В ваксина (ДТаК-Hib-ИПВ-хепВ);
- Дифтерия-тетанус-коклюш ацелуларна-инактивирана полиомиелитна ваксина - хепатит В ваксина (ДТаК-ИПВ-хепВ);
- Hib - хепатит В;
- Хепатит А-хепатит В ваксина.

За всяка от комбиниранияте ваксини производителят показва в клинични проучвания, че компонентите остават достатъчно имуногенни, за да предизвикат протективни нива на anti-HBs, т.е. по своята имуногенност те са много близки до тази при моноваксините<sup>[6,13]</sup>.

### ■ Фактори, влияещи върху имуногенността на ваксините срещу хепатит В

Известно е, че имуногенността на ваксините варира и зависи както от качеството на самия ваксинален продукт, така и от индивидуалните качества на имунизирания човек. Влияние оказва и изпълнението на добрата имунизационна практика. Факторите, повлияващи имунния отговор, които могат да се обобщят в следната последователност, са:

- Характеристики на имунизирания индивид (възраст, пол, HLA група, лекарствено взаимодействие, вредни навици, имунен статус);
- Ваксинална доза;



- Инжекционно място;
- Инжекционна техника;
- Съхранение на ваксината;
- Схема на имунизация;
- Едновременно прилагане с други ваксини.

#### ■ Характеристики на имунизирания индивид

- *Възраст:* с нарастване на възрастта намаляват способностите на организма за изграждане на напрегнат протективен имунитет. Установено е, че средногеометричните титри (GMT) на anti-HBs при хора над 40-годишна възраст са почти наполовина от тези при имунизирания под тази възраст<sup>[2]</sup>.

Проучвания върху изработването на имунитет след прилагане на рекомбинантна ваксина срещу хепатит В при недоносени деца, родени с ниско тегло (под 1 750 g) са показали, че колкото е по-ниско теглото на новороденото, толкова е по-нисък и процентът на сероконверсията, както и стойностите на средногеометричните титри на anti-HBs<sup>[36]</sup>.

- *Пол:* имунният отговор е по-добър при жените. Женският пол се отличава с малко по-високо ниво на сероконверсия и до три пъти по-високи нива на GMT<sup>[2]</sup>.
- *Генетични особености:* хора с хомозиготен HLA хаплогенотип се отличават с променен/намален имуноен отговор<sup>[1]</sup>.
- *Лекарствено взаимодействие:* прилагането на имуносупресивна терапия редуцира сероконверсията, както и нивата на GMT<sup>[23]</sup>.
- *Вредни навици:* тютюнопушенето има негативно влияние върху изработването на имуноен отговор след прилагане на рекомбинантна ваксина срещу хепатит В; подобни заключения са направени и по отношение на хората с високо тегло (затлъстяване).
- *Имуноен статус.*

#### ■ Дозировка на рекомбинантните ваксини срещу хепатит В

Ваксините срещу хепатит В се изготвят с различно дозово съдържание на HBsAg. В зависимост от производителя, от възрастовото предназначение на ваксината или съобразно използването ѝ за имунизация на високорискови пациенти (с предстояща чернодробна трансплантация, пациенти на хронична хемодиализа и др.) една доза ваксина срещу хепатит В може да съдържа между 2.5 и 40 микрограма HBsAg.

- *Педиатричните ваксини* се изготвят в дози от 0.5 ml суспензия, но в зависимост от производителя могат да съдържат различно количество активно вещество: 2.5 µg, 5 µg или 10 µg HBsAg.

- *Ваксините за възрастни* се изготвят в дози от 1.0 ml суспензия. В зависимост от производителя една доза може да съдържа различно количество активно вещество: 5 µg, 10 µg или 20 µg HBsAg.

- *За имунизация на високорискови пациенти* (с предстояща чернодробна трансплантация, пациенти на хронична хемодиализа и др.) се препоръчват ваксини срещу хепатит В, изготвени с повишено съдържание на активно вещество: 40 µg HBsAg в една доза ваксина.

Не съществува международен стандарт за имуногенност на ваксината, изразен в микрограми HBsAg, поради което не може и да се оцени ефикасността на различните ваксини на базата на различното съдържание на HBsAg.

Всеки производител оценява "своите" ваксини в клинични проучвания, за да определи възрастовата доза, която поражда максимални нива на серопротекция.

Приема се, че имунизирания лица, които след имунизация показват сероконверсия с нива на концентрация на anti-HBs от 10 mIU/mL и повече, са защитени от инфекция с вируса на хепатит В.

Типовете и различните формулации на ваксините срещу хепатит В са взаимозаменими, т.е. имунизацията с ваксина от един производител може да бъде завършена с ваксина от друг производител.

#### ■ Инжекционно място

Ваксините срещу хепатит В се поставят на различни инжекционни места в зависимост от възрастта на индивида, на когото се прилага ваксината. Правилото за избор на мястото е:

- Преднолатералната страна на бедрото при новородени и малки деца до 2-годишна възраст;
- Областта на делтоидния мускул при по-големи деца, младежи и възрастни хора.

Не се препоръчва поставянето на ваксината в областта на глутеалните мускули, тъй като при проучвания върху имунния отговор след имунизация на това място е установен слаб имуноен отговор до липсващ такъв. Предполага се, че в тези случаи ваксината попада в мастната тъкан. Съществува и допълнителен риск от увреждане на седалищния нерв при поставянето на инжекцията.



### ■ Инжекционна техника

Възприето е и се препоръчва от производителите ваксината срещу хепатит В да се поставя посредством вътремускулна инжекция. Въпреки че има много проучвания върху интрадермалното прилагане на тези ваксини, които доказват, че то също може да се използва с успех, този начин на въвеждане на ваксините не се препоръчва от производителите. В проучванията с интрадермално приложение са прилагани ваксини с дози с понижено съдържание на HBsAg, които водят до по-слаба сероконверсия и по-ниски защитни титри на антителата.

За да се предотврати или ограничи рискът от кървене след мускулно инжектиране на ваксината при хора с хемофилия и други състояния, свързани с повишено кървене, се препоръчва подкожно инжектиране на ваксината, при което обаче също се допуска вероятността за изграждане на по-слаб имунен отговор.

Освен изборът на инжекционната техника, при имунизацията има значение и изборът на размера на инжекционната игла, която трябва да бъде за вътремускулно прилагане с размери: 22-25G при децата и 23G при възрастните. Дължината на инжекционната игла също трябва да бъде подходяща. Иглата трябва да бъде достатъчно дълга, за да попадне в мускулната тъкан, но не и да достигне подлежащите нервни окончания, кръвоносни съдове или кост. Обикновено се препоръчват игли с дължина 5/8" при новородените, 7/8"-1.0" за малките деца и 7/8"-1 1/4" за всички останали възрасти<sup>[17]</sup>.

### ■ Съхранение на ваксината

Ваксината срещу хепатит В се съхранява в хладилни условия при температура между +2° и +8°C.

Тъй като тези ваксини съдържат в състава си алуминиеви адюванти, които са чувствителни на ниски температури, излагането на ваксината при температура около и под 0°C би довело до дисоцииране на HBsAg от адюванта и впоследствие до загуба на имуногенността на ваксината. Точката на замръзване при хепатит В ваксините е около 0.5°C<sup>[16]</sup>.

Ваксините са стабилни при излагане на по-високи температури (напр. +20+25°C), без това да води до промяна в качествата им, което се използва при производството на ваксини, предназначени специално за страните с топъл климат<sup>[27,31]</sup>.

### ■ Имунизационна схема

➤ *При здрави хора.*

Стандартната имунизационна схема на ваксините срещу хепатит В се състои от три приема ваксина: първите

два се прилагат през интервал от един месец, а третият - пет месеца след първия (схема 0, 1, 6<sup>ти</sup> месец).

При определени обстоятелства може да се приложи имунизационна схема, състояща се от 4 приема, при която първите 3 приема се извършват през интервал от един месец, а последният се прилага една година след първата доза (0, 1, 2, 12<sup>ти</sup> месец). Съществува и "бърза" схема, при която първите 3 приема се прилагат в рамките на един месец, а четвъртият прием - година след завършването на първата серия (0, 7, 21 (28) ден, 12 месец). Последните две имунизационни схеми се прилагат при обстоятелства, изискващи бързо изграждане на имунитет, но сероконверсията и нивата на anti-HBs са подобни на тези, които се получават след втория прием по стандартната схема<sup>[39-43]</sup>.

Прекъсването на имунизационната схема не изисква започване на ваксиналния курс отначало. Напротив, следващата доза се поставя при първия възможен случай. Ако прекъсването е станало между първи и втори прием, третият прием се прилага не по-рано от един месец след втория прием; ако прекъсването е след втори прием, то третият прием ваксина се прилага при първа възможност и така схемата се завършва<sup>[26]</sup>.

Съществуват различни опции за избора на имунизационната схема на хепатит В ваксината в имунизационния календар. Тъй като перинаталното и ранното постнатално заразяване имат съществено участие в хронифицирането на хепатит В инфекцията, прилагането на първата доза още при раждането е от важно значение в превенцията на хроничните форми на хепатит В, вкл. носителството. Поради тази причина първата доза се прилага още в първите 24 часа от раждането на детето<sup>[19]</sup>. Децата, родени от HBsAg позитивни майки или от майки с неизвестен HBsAg статус, трябва да завършат имунизацията с хепатит В ваксина при навършване на 6-месечна възраст. По изключение това може да стане и по-късно, ако междувременно са възникнали сериозни медицински противопоказания.

➤ *При хора от специални групи, изискващи различни от стандартните имунизационни схеми и ваксинални дози.*

В сравнение с имунокомпетентните възрастни, пациентите на хемодиализно лечение развиват по-слаб имунитет след прилагане на стандартните имунизационни схеми и дози ваксина.

Прилагането на хепатит В ваксина в различни дози и схеми осигурява протективни титри антитела средно в около 64% от тези пациенти<sup>[9]</sup>.

След имунизация с хепатит В ваксина на други имунокомпрометирани лица (HIV-позитивни, с костно-мозъчна трансплантация или на химиотерапия) също се установява по-слаб хуморален имунитет<sup>[6,24]</sup>.



В тези случаи модифицираните дозов режим и имунизационна схема биха повишили имунния отговор, особено когато се използва двойната доза за възрастни от 40 µg на прием и схема на приложение, включваща допълнителни дози извън стандартно установените схеми<sup>[14]</sup>.

### ■ Едновременно прилагане с други ваксини

Хепатит В ваксината не интерферира с имунния отговор към други ваксини и обратно, което обосновава възможноста за едновременно приложение с други ваксини. Ваксината е съвместима с всички ваксини, които са включени в имунизационния календар, както и с такива, които са препоръчителни. Съвместима е с инактивирани и с живи ваксини (напр. ваксина морбили-паротит-рубеола; ваксина срещу жълта треска). При едновременното прилагане на ваксини се избират различни инжекционни места<sup>[39-43]</sup>.

### ■ Имунитет. Продължителност на имунитета

Протективният имунитет след приложение на ваксина срещу хепатит В е свързан с индуциране на хуморалния (anti-HBs) и на клетъчния имунитет (memory T-cells) на имунизирания индивид. Приема се, че установяването в серума на имунизирания човек на anti-HBs в титри от и над 10 mIU/mL при изследване, проведено между един и три месеца след прилагане на последната доза хепатит В ваксина, е доказателство за създаден протективен имунен отговор<sup>[20]</sup>.

Множество проучвания доказват, че постваксиналният имунитет е по-добър в детската и младата възраст, когато и сероконверсията и нивата на защитните антитела са по-високи. При над 95% от имунизиранията здрави деца и млади хора се установяват протективни титри антитела след завършване на първичната имунизация с три дози ваксина<sup>[4,13,33]</sup>.

Навлизането в зряла възраст е свързано с намаляване на способностите на организма за изграждане на адекватен имунен отговор след ваксинация. Проучвания при хора над 40-годишна възраст показват, че антияло-отговорът намалява постепенно с напредване на възрастта. Имуногенността спада под 90% и към 60-годишна възраст само 65-75% от ваксинираните развиват протективни титри антитела, за което допринасят допълнителни фактори, свързани с организма на имунизирания (генетични фактори), с неговото здраве (заболявания, затлъстяване) и вредни навици (тютюнопушене)<sup>[10,34]</sup>.

Високите концентрации на ваксиналните anti-HBs осигуряват и по-продължителен във времето имунитет.

Редица проучвания върху продължителността на иму-

нитета доказват, че носителство или клинична хепатит В инфекция много рядко се развиват при имунизирани с успешна сероконверсия, дори и в случаите, когато антителата са спаднали под защитния минимум от 10 mIU/mL<sup>[3]</sup>.

Проучване, проведено в Тайван сред младежи, имунизирани с ваксина срещу хепатит В преди 15-18 години, е показало висока ефективност в редуциране носителството на HBsAg, въпреки че 63% от имунизиранията по време на проучването вече не са имали протективни антитела, а след бустерна доза ваксина в около 30% от реимунизиранията не са открити антитела<sup>[25]</sup>.

Подобни резултати са получени от проучване проведено в Гамбия. Ваксинацията проведена в ранно детство е успяла да осигури протекция спрямо HBsAg носителството, независимо че по време на проучването в по-малко от половината имунизирани преди 15 години с ваксина срещу хепатит В участници, са били открити anti-HBs<sup>[32]</sup>.

През последните 20 години от въвеждането на хепатит В ваксините в имунизационната практика са проведени редица проучвания, отнасящи се до ваксиналния имунитет и неговата продължителност. Ваксиналният имунитет осигурява протекция от заразяване и заболяване. Протекцията от инфекцията е свързана с действието на специфичния хуморален имунитет (изработване на специфичните anti-HBs антитела в достатъчно количество). Защитата от болестта (остър хепатит В, продължителна вирусемия, носителство, хроничен хепатит В) е свързана с имунната памет, която остава дълго след като антителата изчезнат, за което има достатъчно научни доказателства. Това е достатъчно основание да се приеме, че реимунизация с ваксина срещу хепатит В не е необходима при здрави деца, младежи и хора в зряла възраст. Бустерни дози хепатит В ваксина се прилагат при необходимост при имунокомпрометирани индивиди, след изследване за anti-HBs<sup>[44]</sup>. ■

### КНИГОПИС:

1. Alper CA, Kruskall MS, Marcus-Bagley B, et al. Genetic prediction of nonresponse to hepatitis B vaccine. *N Engl J Med* 1989; 321:708-12.
2. Andre FE. Summary of safety and efficacy data on yeast - derived hepatitis b vaccine. *Am J Med*, 1989; 87(3A Suppl):14s-20s.
3. Banatvala JE, Van Damme P. Hepatitis B vaccine - do we need boosters? *Journal of Viral Hepatitis*, 2003, 10:1-6.
4. Bialek SR et al. Persistence of protection against hepatitis B virus infection among adolescents vaccinated with recombinant hepatitis B vaccine beginning at birth: a 15-year follow-up study. *Pediatric Infectious Diseases Journal*, 2008, 27:881-885.
5. Bruguera M, Bayas JM, Vilella A, et al. Immunogenicity and reactogenicity of a combined hepatitis A and B vaccine in young adults. *Vaccine*, 14(15):1407-1411, 1996.
6. Bruguera M, Cremades M, Salinas R, Costa J, Grau M, Sans J. Impaired response to recombinant hepatitis B vaccine in HIV-infected persons. *J Clin Gastroenterol* 1992; 14:27-30.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Thimerosal in vaccines: a joint statement of the American Academy of Pediatrics and the Public Health Service. *MMWR* 48(26):563-565, 1999.
8. Centers for Disease Control and Prevention. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory



- ry Committee on Immunization Practices (ACIP); Part 1: Immunization of Infants, Children, and Adolescents. *MMWR* 2005; 54 (No. RR-16).
9. CDC. Recommendations for preventing transmission of infections among chronic hemodialysis patients. *MMWR* 2001; 50 (No. RR-5).
  10. Clements ML, Miskovsky E, Davidson M, et al. Effect of age on the immunogenicity of yeast recombinant hepatitis B vaccines containing surface antigen (S) or PreS2 + S antigens. *J Infect Dis* 170(3):510-516, 1994.
  11. Descos B. La vaccination contre le virus de l'hepatite B. *Pediatric* 1990;45:173-9.
  12. Diez-Delgado J, Dal Re R, Llorente M, et al. Hepatitis B component does not interfere with the immune response to diphtheria, tetanus and whole-cell *Bordetella pertussis* components of a quadrivalent (DTPw-HB) vaccine: a controlled trial in healthy infants. *Vaccine*,15(12-13):1418-22, 1997.
  13. Floreani A et al. Long-term persistence of anti-HBs after vaccination against HBV: an 18 year experience in health care workers. *Vaccine*, 2004, 22: 607-610.
  14. Fonseca MO, Pang LW, de Paula Cavalheiro N, Barone AA, Heloisa Lopes M. Randomized trial of recombinant hepatitis B vaccine in HIV-infected adult patients comparing a standard dose to a double dose. *Vaccine* 2005; 23:2902-8.
  15. Francis DP, Feorino PM, McDougal S, et al. The safety of the hepatitis B vaccine. Inactivation of the AIDS virus during routine vaccine manufacture. *JAMA* 256(7):869-872, 1986.
  16. Galazka A, Milstein J, Zaffran M. Thermostability of vaccines (WHO/GPV/98.07). Geneva: World Health Organization; 1998.
  17. General recommendations on immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and the American Academy of Family Physicians (AAFP). *MMWR* 2002; 51 (No. RR-2):1-35).
  18. Hilleman MR, Buynak EB, Roehm RR, et al. Purified and inactivated human hepatitis B vaccine: progress report. *Am J Med Sci* 270(2):401-404, 1975.
  19. Hepatitis B vaccines. WHO position paper. *Weekly epidemiological record*, No. 40, 2009, 84, 405-420
  20. Jack AD et al. What level of hepatitis B antibody is protective? *J Inf Dis*, 1999, 179: 489-492.
  21. Krugman S, Giles JP, Hammond J. Hepatitis virus: effect of heat on the infectivity and antigenicity of the MS-1 and MS-2 strains. *J Infect Dis* 122(5):432-436, 1970.
  22. Krugman S, Giles JP, Hammond J. Viral hepatitis, type B (MS-2 strain). Studies on active immunization. *JAMA* 217(1):41-45, 1971.
  23. Lefebure AF, Verpooten GA, Couttente MM, et al. Immunogenicity of a recombinant DNA hepatitis b vaccine in renal transplant patients. *Vaccine* 1993; 11:397-9.
  24. Loke RH, Murray-Lyon IM, Coleman JC, Evans BA, Zuckerman AJ. Diminished response to recombinant hepatitis B vaccine in homosexual men with HIV antibody: an indicator of poor prognosis. *J Med Virol* 1990; 31: 109-11.
  25. Lu CY et al. Humoral and cellular immune responses to a hepatitis B vaccine booster 15-18 years after neonatal immunization. *Journal of Infectious Diseases*, 2008, 197:1419-1426.
  26. Mangione R et al. Delayed third hepatitis B vaccine dose and immune response. *Lancet*, 1995, 345: 1111-1112.
  27. Melnick JL. Thermostability of poliovirus, measles, and hepatitis B vaccines. *Vaccine Res*4:1-11, 1995.
  28. Purcell RH, Gerin JL. Hepatitis B subunit vaccine: a preliminary report of safety and efficacy tests in chimpanzees. *Am J Med Sci* 270(2):395-399, 1975.
  29. Sitrin RD, Wampler DE, Ellis RW. Survey of licensed hepatitis B vaccines and their production processes. In: Ellis RW, (ed.). *Hepatitis B vaccines in clinical practice*. New York: Marcel Dekker; 1993, 83-101.
  30. Stratton K, Gable A, McCormick MC, (eds). *Thimerosal-containing vaccines and neurodevelopmental disorders*. Immunization Safety Review. Washington, DC: National Academy Press; 2001, 1.
  31. Van Damme P, Cramm M, Safary A, et al. Heat stability of a recombinant DNA hepatitis B vaccine. *Vaccine* 10(6):366-367, 1992.
  32. Van der Sande MA et al. Long-term protection against carriage of hepatitis B virus after infant vaccination. *Journal of Infectious Diseases*, 2006, 193:1528-1535.
  33. Viviani S et al. Hepatitis B vaccination in infancy in The Gambia: protection against carriage at 9 years of age. *Vaccine*, 1999, 17:2946-2950.
  34. Weber DJ, Rutala WA, Samsa GP, et al. Obesity as a predictor of poor antibody response to hepatitis B plasma vaccine. *JAMA* 254(22):3187- 3189, 1985.
  35. WHO. Hepatitis B, [http://www.who.int/immunization/topics/hepatitis\\_b/](http://www.who.int/immunization/topics/hepatitis_b/).
  36. Yu- Lung Lau, Tam AYC, Ne KW, et al. Response of preterm infants to hepatitis B vaccine. *J Pediatr*, 1992; 121:962-5.
  37. Zajac BA, West DJ, McAleer WJ, Scolnick EM. Overview of clinical studies with hepatitis B vaccine made by recombinant DNA. *J Infect* 13(Suppl A):39-45, 1986.
  38. Zuckerman JN. Protective efficacy, immunotherapeutic potential, and safety of hepatitis B vaccines. *J Med Virol* 78(2):169-177, 2006.
  39. КХП. Engerix B.
  40. КХП. H-B-VAX II.
  41. КХП. EUVAX B.
  42. КХП. Hepavax-gene.
  43. КХП. Twinrix adult.
  44. Leuridan E, P Van Damme. Hepatitis B and the need for a booster dose, *Clin Infect Dis*, 2011;53(1): 68-75.