

# ИММУНОГЕННОСТЬ ВАКЦИНЫ ПРОТИВ ГЕПАТИТА В ТРЕТЬЕГО ПОКОЛЕНИЯ (pre-S1/pre-S2/S)

Е.В. Эсауленко<sup>1</sup>, А.А. Сухорук<sup>1</sup>, К.А. Захаров<sup>1</sup>, А.А. Яковлев<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> СПбГБУЗ Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина, Санкт-Петербург, Россия

**Резюме.** В настоящее время широко используются вакцины против гепатита В второго поколения, получаемые в биотехнологических эукариотических системах на основе дрожжей и содержащие S-белковый домен частицы HBsAg при полном отсутствии доменов pre-S1 и pre-S2. Вместе с тем доказано, что именно эти антигены могут значительно влиять на иммуногенность, что делает разработку и использование вакцин третьего поколения, содержащих все антигенные детерминанты, перспективной задачей. Для сравнительного изучения иммуногенности вакцин второго и третьего поколений Engerix-B™ и Sci-B-Vac™ было проведено рандомизированное двойное слепое клиническое исследование. В исследование были включены здоровые лица обоих полов в возрасте от 18 до 45 лет (n = 94), серонегативные в отношении HBsAg, HBsAb, HBcAb при скрининге и ранее не получавшие иммунобиологические средства профилактики гепатита В. В группу I (n = 47) вошли лица, получившие вакцину второго поколения Engerix-B™, в группу II (n = 47) — вакцину третьего поколения Sci-B-Vac™. Вакцинация осуществлялась трехкратно — в 1, 28 и 180 дни исследования. Концентрация HBsAb, показатели сероконверсии (доля лиц с концентрацией HBsAb > 2,1 мМЕ/мл) и серопротекции (доля лиц с концентрацией HBsAb ≥ 10 мМЕ/мл) оценивались на 28, 90, 180 и 210 день исследования. При оценке показателя ранней сероконверсии на 28 день исследования установлено, что он составил 76,60% в группе I и 93,88% в группе II (p < 0,05); показатель серопротекции составил 51,06 и 61,22% соответственно. Данные различия в отношении доли лиц, достигших сероконверсии на 28 день исследования, могут свидетельствовать о наступлении более быстрого иммунологического ответа на введение вакцины Sci-B-Vac™. При анализе средних значений концентрации HBsAb в группах I и II были получены данные о наличии статистически значимых различий между уровнем антител на 90 и 180 день исследования (p < 0,05). На 90 день исследования в группе I концентрация HBsAb составила 378,68±60,95 мМЕ/мл, в группе II — 618,31±58,34 мМЕ/мл. На 180 день исследования в группе I концентрация HBsAb достигла 441,34±63,83 мМЕ/мл, в группе II — 757,72±55,14 мМЕ/мл. Проведенный анализ значимости зависимости уровня антител от пола, возраста и массы тела выявил, что возраст вакцинированного влияет на концентрацию антител после вакцинации Engerix-B™ (p < 0,05). Таким образом, полученные результаты позволяют сделать вывод о наличии быстрого и сильного иммунного ответа на введение вакцины третьего поколения Sci-B-Vac™, что может свидетельствовать о преимуществе вакцины, содержащей все три рекомбинантных белка оболочки вируса гепатита В, что, в свою очередь, может сыграть решающую роль в клинической практике при экстренной профилактике гепатита В, а также при использовании у пациентов с иммунокомпроментированными состояниями.

**Ключевые слова:** вакцина, гепатит В, Sci-B-Vac™, иммуногенность, сероконверсия, серопротекция, pre-S1/pre-S2/S.

## Адрес для переписки:

Эсауленко Елена Владимировна  
194100, Россия, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2,  
Санкт-Петербургский государственный педиатрический  
медицинский университет.  
Тел.: 8 (812) 274-90-65.  
E-mail: infection-gpmu@mail.ru

## Contacts:

Elena V. Esaulenko  
194100, Russia, St. Petersburg, Litovskaya str., 2,  
St. Petersburg State Pediatric Medical University.  
Phone: +7 (812) 274-90-65.  
E-mail: infection-gpmu@mail.ru

## Библиографическое описание:

Эсауленко Е.В., Сухорук А.А., Захаров К.А., Яковлев А.А.  
Иммуногенность вакцины против гепатита В третьего поколения  
(pre-S1/pre-S2/S) // Инфекция и иммунитет. 2018. Т. 8, № 1. С. 71–78.  
doi: 10.15789/2220-7619-2018-1-71-78

## Citation:

Esaulenko E.V., Sukhoruk A.A., Zakharov K.A., Yakovlev A.A. Immunogenicity  
of the third generation hepatitis B vaccine (pre-S1/pre-S2/S) // Russian  
Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2018, vol. 8, no. 1,  
pp. 71–78. doi: 10.15789/2220-7619-2018-1-71-78

**IMMUNOGENICITY OF THE THIRD GENERATION HEPATITIS B VACCINE (pre-S1/pre-S2/S)**Esaulenko E.V.<sup>a</sup>, Sukhoruk A.A.<sup>a</sup>, Zakharov K.A.<sup>a</sup>, Yakovlev A.A.<sup>b</sup><sup>a</sup> St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russian Federation<sup>b</sup> Clinical Infection Hospital named after S.P. Botkin, St. Petersburg, Russian Federation

**Abstract.** Currently, second-generation hepatitis B vaccines are widely used. They are produced in biotechnological eukaryotic yeast-based systems and contain the S-protein domain of HBsAg particle in the complete absence of pre-S1 and pre-S2 domains. At the same time, these antigens were proved to significantly influence immunogenicity, which makes the development and use of third-generation vaccines containing all antigenic determinants a long-range objective. A randomized, double-blind clinical study was conducted to compare immunogenicity of second- and third-generation vaccines Engerix-B™ and Sci-B-Vac™, respectively. Healthy subjects of both sexes aged 18 to 45 years (n = 94) who are seronegative for HBsAg, HBsAb, HBcAb at screening and who previously had not received immunobiological agents for hepatitis B prophylaxis were included in the study. Group I (n = 47) received the second-generation vaccine Engerix-B™, Group II (n = 47) — the third-generation vaccine Sci-B-Vac™. Subjects received vaccines three times — on days 1, 28 and 180 of the study. HBsAb levels, rates of seroconversion (the proportion of subjects with HBsAb levels > 2.1 mIU/mL) and seroprotection (the proportion of subjects with HBsAb levels ≥ 10 mIU/mL) were assessed on days 28, 90, 180 and 210 of the study. Early seroconversion rate assessed on Day 28 was 76.60% in Group I and 93.88% in Group II (p < 0.05); seroprotection rate was 51.06 and 61.22%, respectively. These differences in the proportion of subjects who achieved seroconversion on Day 28 may indicate a faster immunological response to Sci-B-Vac™ vaccine. Statistically significant differences between the level of antibodies on days 90 and 180 (p < 0.05) were observed when analyzing the average values of HBsAb concentration in Groups I and II. The concentration of HBsAb on Day 90 was 378.68±60.95 mIU/mL in Group I, and 618.31±58.34 mIU/mL in Group II. On Day 180, the concentration of HBsAb reached 441.34±63.83 mIU/mL in Group I, and 757.72±55.14 mIU/mL in Group II. The significance of dependence of antibody level on sex, age and body weight was analyzed. It was revealed that the age of a vaccinated subject affects antibody level after administration of Engerix-B™ (p < 0.05). The results obtained suggest that there is a rapid and strong immune response to the third-generation vaccine Sci-B-Vac™. This may indicate advantage of the vaccine containing all three recombinant proteins of hepatitis B virus envelope, which, in turn, can play a key role in clinical practice for urgent prophylaxis of hepatitis B, as well as for treatment of immunocompromised conditions.

**Key words:** hepatitis B, vaccine, Sci-B-Vac™, immunogenicity, seroconversion, seroprotection, pre-S1/pre-S2/S.

**Введение**

В настоящее время доказано, что именно вакцинация является основным и наиболее надежным способом защиты населения от инфицирования вирусом гепатита В (ВГВ, HBV). Обобщив многолетний опыт применения вакцин против ВГВ, Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рекомендовала в качестве наиболее эффективной меры специфической профилактики HBV-инфекции введение вакцинации в национальные календари профилактических прививок вне зависимости от уровня заболеваемости [13].

В Национальный календарь профилактических прививок Российской Федерации (РФ), вакцинация против гепатита В (ГВ) внесена в 2001 г. [4]. Долгосрочный анализ заболеваемости острым ГВ на территории РФ в период 2001–2016 гг. выявил многократное снижение ее уровня. В Северо-Западном федеральном округе заболеваемость составила менее 1 случая на 100 тыс. населения, что соответствует показателю элиминации [1]. Таким образом, ГВ можно отнести к управляемым и контролируемым инфекциям.

Эра разработки вакцин против ГВ началась в конце 70-х гг. прошлого века, когда из плазмы больных ГВ была получена и исследована вакцина, содержащая инактивированные вирусные частицы — вакцина первого поколения [28]. Уже в 1981 г. она была одобрена для использования в системе здравоохранения некоторых стран [29].

Однако в связи с успешными экспериментами по разработке эукариотических клеточных линий, экспрессирующих белок поверхностного антигена ВГВ (HBsAg), ей на смену пришли вакцины второго поколения. Первая рекомбинантная вакцина против ГВ, получившая коммерческое название Engerix-B™, была разработана и внедрена в клиническую практику в 1986 г. [9]. В настоящее время разработано семь вакцин второго поколения, широко используемых как в мире, так и в РФ [2, 31].

Активной субстанцией рекомбинантной вакцины является HBsAg, который получают на дрожжевых клетках или клетках животного происхождения, в которые с помощью плазмид вводится ген HBsAg [9]. Данные вакцины индуцируют образование специфических антител к HBsAg (HBsAb), концентрация которых, рав-

ная 10 мМЕ/мл, достаточна для создания иммунитета против ВГВ [24]. В настоящее время имеются доказательства, свидетельствующие, что достижение защитной концентрации антител после первичной иммунизации приводит к формированию долговременной иммунологической памяти и обеспечивает продолжительную защиту от ГВ даже при дальнейшем падении концентрации антител [30].

Иммуногенность вакцины Enderix-B™ неоднократно изучалась у лиц различных возрастных групп (взрослых, детей и новорожденных). Многочисленные исследования, проведенные в РФ и за рубежом, показали, что через 1 месяц после введения первой дозы вакцины частота выявления антител составила 13–20%, через месяц после введения второй дозы — 53–67%, а через месяц после третьей дозы — 93–100% [3]. Вакцины против ГВ второго поколения являются эффективными и широко используются в различных странах.

Несмотря на то, что именно с развитием генно-инженерных технологий и широким внедрением в практику вакцин второго поколения, появилась возможность контроля HBV-инфекции, они оказались не лишены ряда недостатков. Рекомбинантные вакцины второго поколения не содержат в своем составе доменов pre-S1 и pre-S2, которые существенным образом влияют на их иммуногенность и протективные свойства [10, 20]. Кроме того, они не запускают каскад иммунологических реакций, приводящих к образованию антител к pre-S1 и pre-S2 антигенам, играющих важную защитную роль [15, 18, 19, 21]. В дополнение к гуморальному ответу, для появления защитного иммунитета требуется также эффективный клеточный ответ со стороны клеток памяти, антигенпрезентирующих клеток и цитотоксических Т-лимфоцитов. Известно, что домены pre-S1 и pre-S2 содержат антигенные детерминанты, специфичные к Т-лимфоцитам, что также играет существенную роль в формировании протективных эффектов вакцины [18, 20].

Все вышеперечисленное явилось предпосылкой к дальнейшему проведению исследований и разработке вакцины третьего поколения, получившей название Sci-B-Vac™ и содержащей все три рекомбинантных белка оболочки ВГВ — малый антиген S (HBsAg), средний pre-S2 и большой pre-S1 поверхностные антигены.

Следует отметить, что в ходе разработки вакцины Sci-B-Vac™, ее повышенная иммуногенность была доказана в ряде контролируемых сравнительных исследований, проведенных с участием детей и взрослых, а также в особых группах пациентов (пациенты с им-

муносупрессией, страдающие почечной недостаточностью, а также лица, не отвечающие на вакцины второго поколения) [7, 8, 12, 22, 23, 26, 27, 32, 33, 34, 35], что отражает ее особое значение при использовании у иммунокомпрометированных лиц, а также при необходимости осуществления мер экстренной профилактики ГВ [16, 25].

Несмотря на широкое изучение эффективности вакцин второго и третьего поколений, ранее не выполнялись исследования, в которых проводилась сравнительная оценка иммуногенности после их однократного или двукратного введения для оценки скорости нарастания иммунного ответа.

Цель исследования — сравнительный анализ эффективности и иммуногенности вакцин второго и третьего поколений (Enderix-B™ и Sci-B-Vac™) у взрослых добровольцев, ранее не получавших иммунобиологических средств профилактики ГВ.

## Материалы и методы

Исследование проведено в 2013 г. в 3 исследовательских центрах, открытых на территории РФ на основании разрешения Министерства здравоохранения РФ. Все этапы исследования соответствовали законодательству РФ, требованиям Надлежащей клинической практики, международным этическим нормам, а также одобрены локальными независимыми комитетами по этике.

Клиническое исследование являлось сравнительным рандомизированным двойным слепым по оценке эффективности вакцин Sci-B-Vac™ и Enderix-B™ в двух параллельных группах.

В исследование было включено 100 здоровых добровольцев старше 18 лет, ранее не получавших иммунобиологических профилактических средств против ГВ.

Добровольцы, прошедшие скрининг и соответствующие критериям включения, были случайно распределены (рандомизированы) в две группы в соотношении 1:1, для введения вакцины Sci-B-Vac™ (группа I) или Enderix-B™ (группа II).

Вакцинация проводилась в соответствии с санитарно-эпидемиологическими правилами СП 3.1.1.2341-08 «Профилактика вирусного гепатита В» [5], внутримышечно в дельтовидную область по принятому графику трехкратно: 1 доза — момент начала вакцинации, 2 доза — через 28 дней после 1 прививки, 3 доза — через 180 дней от начала иммунизации (0–28–180). Разовая доза HBsAg составляла 20 мкг для Enderix-B™ и 10 мкг для Sci-B-Vac™, что соответствовало инструкциям по медицинскому применению этих препаратов.

Для оценки эффективности вакцинации были использованы критерии Европейской фармакопеи [11] и Рекомендаций ВОЗ по оценке качества, безопасности и эффективности рекомбинантных вакцин против ГВ [31]:

- показатель сероконверсии — доля лиц, приобретших антитела к HBsAg в концентрации 2,1 мМЕ/мл и более в результате иммунизации;
- показатель серопротекции — доля лиц, у которых определялись HBsAb в концентрации более 10 мМЕ/мл.

Вакцина считается эффективной при достижении уровня сероконверсии в 95% случаев и более [11, 31].

Определение концентрации HBsAb выполняли методом иммуноферментного анализа с использованием тест-системы производства фирмы Abbott Laboratories (США).

Иммунологические показатели, а именно: концентрация HBsAb, показатели сероконверсии и серопротекции оценивались на 28, 90, 180 и 210 дни исследования. Забор крови для оценки указанных показателей проводился до введения вакцины. Такая схема мониторинга позволила проанализировать данные показатели после одно-, двух- и трехкратного применения исследуемых вакцин и оценить силу и скорость иммунологического ответа, которая выражалась в оценке показателей сероконверсии и серопротекции после второй и третьей вакцинации, а также оценке концентрации HBsAb в каждой из исследуемых групп.

Статистический анализ включал в себя следующие критерии и методы:

- В качестве первичного конечного показателя эффективности вакцин было выбрано

значение показателя сероконверсии после третьей вакцинации. Для его оценки была выбрана гипотеза «не хуже». Данная гипотеза принималась, если рассчитанный доверительный интервал для разности долей (по показателям сероконверсии в группах) содержал ноль, а нижняя граница доверительно интервала была не ниже — 4%.

– Доля лиц с сероконверсией и серопротекцией на 28, 90, 180 и 210 день исследования анализировались с использованием  $\chi^2$  для долей. Статистически значимыми считали различия при достигнутом  $p < 0,05$ .

– Концентрация HBsAb представлена в виде средней величины и стандартной ошибки среднего.

– Двухфакторный дисперсионный анализ ANOVA применялся при сравнении концентрации антител в зависимости от пола, возраста, массы тела и вводимой вакцины. Для оценки возможных различий, выявленных после проведенного дисперсионного анализа, выполнялись попарные сравнения средних значений имеющихся групп с помощью метода Тьюки. Статистически значимыми считали различия при достигнутом  $p < 0,05$ .

## Результаты

Всего в исследование было включено, случайно распределено по группам и вакцинировано в первый день 100 человек. Сравнительная демографическая характеристика лиц, включенных в исследование, представлена в таблице 1.

Согласно проанализированным демографическим данным, ни по одному из параметров не было выявлено статистически значимых

**Таблица 1. Демографическая характеристика лиц, включенных в исследование**

Table 1. Demography data of included subjects

Параметр Variable	Группа I Group I	Группа II Group II	p
Число добровольцев, абс. Number of subjects, abs.	50	50	> 0,05
Гендерный состав, абс. Sex, abs.	Мужчины Men	21	> 0,05
	Женщины Women	29	> 0,05
Средний возраст, лет (M±SD) Average age, years (M±SD)	28,38±7,72	30,56±8,13	> 0,05
Средний рост, см (M±SD) Average height, cm (M±SD)	170,24±9,56	173,10±9,20	> 0,05
Средний вес, кг (M±SD) Average weight, kg (M±SD)	70,11±12,20	71,49±15,91	> 0,05
Средний индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> (M±SD) Average body mass index, kg/m <sup>2</sup> (M±SD)	24,18±3,71	23,64±3,69	> 0,05
Европеоидная раса Caucasian race	+	+	-

**Таблица 2. Показатели сероконверсии и серопротекции в различные сроки исследования**

Table 2. Seroconversion and seroprotection rates in different timepoints of study

День исследования Day of study	Показатель сероконверсии, % Seroconversion rate, %			Показатель серопротекции, % Seroprotection rate, %		
	Группа I Group I	Группа II Group II	р	Группа I Group I	Группа II Group II	р
День 1 Day 1	0	0	–	0	0	–
День 28 Day 28	93,88	76,60	< 0,05	61,22	51,06	> 0,05
День 90 Day 90	100,00	95,75	> 0,05	95,92	87,23	> 0,05
День 180 Day 180	100,00	95,75	> 0,05	100,00	89,36	> 0,05
День 210 Day 210	100,00	97,87	> 0,05	100,00	97,87	> 0,05

различий между группами, что свидетельствует о равномерном распределении добровольцев между ними и успешной рандомизации.

В ходе проведения исследования на его различных этапах шесть человек отказались от дальнейшего участия и были исключены из исследования.

При оценке показателя сероконверсии после полного курса вакцинации было установлено, что на 210 день исследования в группе I он достиг 100%, а в группе II — 97,87%. Вычисленный 95% доверительный интервал содержал 0 (–2,02; 6,28%), а его нижний предел был выше заявленной величины в –4%, поэтому можно утверждать, что гипотеза «не хуже» подтвердилась и иммуногенность вакцины Sci-B-Vac™ как минимум не хуже таковой для вакцины Engerix-B™.

Сводные данные о достигнутых показателях сероконверсии и серопротекции представлены в таблице 2.

Оценка показателя сероконверсии на 28, 90, 180 и 210 день исследования по сравнению с 1 днем с использованием критерия Мак-Немара продемонстрировала, что более 95% добровольцев достигли сероконверсии уже после двух вакцинаций, что даже превосходит требования, предъявляемые ВОЗ относительно эффективности рекомбинантных профилактических вакцин против ГВ, и свидетельствует о высокой иммуногенности использованных вакцин.

Обращают на себя внимание существенные различия в показателях сероконверсии в исследуемых группах после первой вакцинации. На 28 день исследования сероконверсия наблюдалась у 93,88% лиц в группе I и у 76,60% лиц группы II ( $p < 0,05$ ).

Статистический анализ доли лиц, достигших серопротекции, продемонстрировал, что на 28, 90, 180 и 210 день исследования оба исследуемых препарата обеспечивают сопоставимый

уровень защиты против инфицирования ВГВ ( $p > 0,05$ ), статистически значимого превосходства вакцины Sci-B-Vac™ показано не было.

Динамика изменения средних геометрических значений концентрации HBsAb представлена на рисунке.

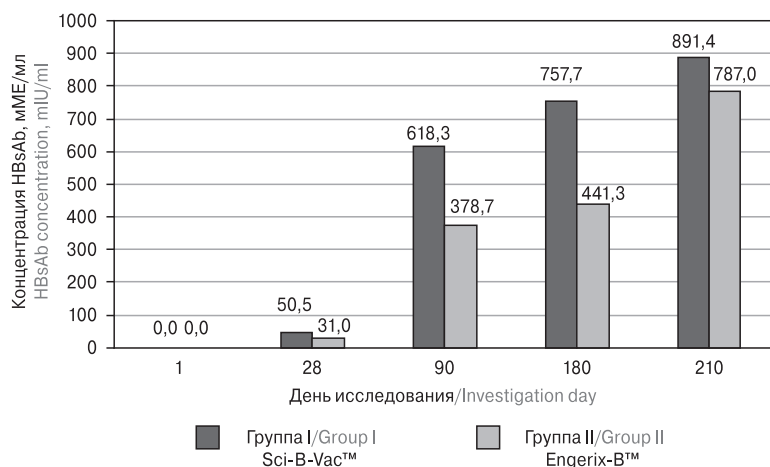
Установлено, что концентрация антител была выше в группе добровольцев, вакцинированных Sci-B-Vac™. Для лиц, вакцинированных препаратом Sci-B-Vac™, на 90 день вакцинации концентрация HBsAb составила  $618,31 \pm 58,34$  мМЕ/мл, на 180 день —  $757,72 \pm 55,14$  мМЕ/мл и  $891,36 \pm 37,01$  мМЕ/мл на 210 день исследования. Для лиц, вакцинированных Engerix-B™, на 90 день вакцинации концентрация HBsAb составила  $378,68 \pm 60,95$  мМЕ/мл, на 180 день —  $441,34 \pm 63,83$  мМЕ/мл и  $787,04 \pm 51,33$  мМЕ/мл на заключительном визите.

Статистический анализ средних геометрических значений концентраций антител проводился с использованием дисперсионного анализа ANOVA и критерия Тьюки. Установлено наличие статистически значимых различий между уровнем антител на 90 и 180 день исследования в группах добровольцев.

Проведенный анализ значимости зависимости уровня антител от пола, возраста и массы тела выявил, что возраст вакцинированного влияет на концентрацию антител после вакцинации Engerix-B™ ( $p < 0,05$ ). В то же время, после использования вакцины Sci-B-Vac™ такая зависимость не наблюдалась ( $p > 0,05$ ). В обеих группах не получено данных о влиянии массы тела и пола на концентрацию защитных антител ( $p > 0,05$ ).

## Обсуждение

Полученные нами данные показателей сероконверсии на 28, 90, 180 и 210 день исследования отличаются от результатов оценки эффектив-



**Рисунок. Динамика изменения средних геометрических значений концентрации HBsAb**

Figure. Dynamics of HBsAb concentration geometric mean values changes

ности рекомбинантных вакцин второго поколения, полученных в более ранних исследованиях [14]. С другой стороны, исследования, проведенные в конце 90-х — начале 2000-х гг. продемонстрировали сходные с нами результаты [6, 17]. Это может быть объяснено, как и в нашем случае, участием в этих исследованиях относительно молодых и здоровых субъектов, лучше отвечающих на проводимую вакцинацию. Возможно, существенно больший показатель сероконверсии на 28 день исследования в группе субъектов, получавших Sci-B-Vac™, может свидетельствовать о наступлении более быстрого иммунологического ответа на введение этой вакцины. Сведений об уровне показателя сероконверсии через месяц после однократного применения вакцин второго и тем более третьего поколений в доступных литературных источниках обнаружить не удалось.

В отношении показателя серопротекции, оба исследуемых препарата обеспечивают сопоставимый уровень защиты, при этом причины относительно сильного ответа в ранние

периоды могут быть аналогичными и связанными с выбранной исследуемой популяцией. Обращает на себя внимание тот факт, что, несмотря на большую долю добровольцев, достигших серопротекции на день 28 в группе I, статистически значимого превосходства вакцины Sci-B-Vac™ показано не было.

В заключении следует отметить, что в ходе исследования обе вакцины продемонстрировали достаточную эффективность с точки зрения достижения необходимого уровня сероконверсии и серопротекции.

Анализ полученных результатов позволяет сделать вывод о наличии быстрого и сильного иммунного ответа на введение вакцины Sci-B-Vac™, превосходящего таковой для вакцины Engerix-B™, что может свидетельствовать о преимуществе вакцин, содержащих все три антигенные детерминанты оболочки ВГВ. Это может сыграть решающую роль в клинической практике, например, при экстренной профилактике ГВ или при использовании у иммунокомпроментированных пациентов.

## Список литературы/References

1. Вирусные гепатиты в Российской Федерации. Аналитический обзор. 10 выпуск. Под ред. В.И. Покровского, А.А. Тотолыана. СПб: ФБУН НИИЭМ имени Пастера, 2016. 152 с. [Virusnye gepatity v Rossiiskoi Federatsii. Analiticheskii obzor. 10 vypusk. Pod red. V.I. Pokrovskogo, A.A. Totolyana [Viral hepatitis in the Russian Federation. Analytical review. 10<sup>th</sup> edition. Eds. V.I. Pokrovskii, A.A. Totolian]. St. Petersburg: St. Petersburg Pasteur Institute, 2016. 152 p.]
2. Государственный реестр лекарственных средств Министерства здравоохранения Российской Федерации. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx> (19.02.2018)
3. Елагин Р.И. Итоги и перспективы использования вакцины «Энджерикс В» для профилактики инфекции вирусом гепатита В // Consilium Medicum. 2001. № 8. [Elagin R.I. Summary and perspective of using of vaccine “Engerix B” for hepatitis B infection prevention. *Consilium Medicum*, 2001, no. 8. (In Russ.)]
4. О национальном календаре профилактических прививок и календаре профилактических прививок по эпидемиологическим показаниям: приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 229 от 27.06.2001 г. URL: <http://www.infectology.ru/forall/priczaz3.aspx> (19.02.2018)
5. Об утверждении санитарно-эпидемиологических правил СП 3.1.1.2341-08. Профилактика вирусного гепатита В: постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации № 14 от 28.02.2008 г. Российская газета, 2008, № 4631 (0). URL: <https://rg.ru/2008/04/05/gepatit-pravila-dok.html> (19.02.2018)

6. Cassidy W.M., Watson B., Ioli V.A., Williams K., Bird S., West D.J. A randomized trial of alternative two- and three-dose hepatitis B vaccination regimens in adolescents: antibody responses, safety, and immunologic memory. *Pediatrics*, 2001, vol. 107, no. 4, pp. 626–631.
7. Diminsky D., Moav N., Gorecki M., Barenholz Y. Physical, chemical and immunological stability of CHO-derived hepatitis B surface antigen (HBsAg) particles. *Vaccine*, 1999, vol. 18, no. 1–2, pp. 3–17.
8. Diminsky D., Schirmbeck R., Reimann J., Barenholz Y. Comparison between HBsAg particles derived from mammalian cells (CHO) and yeast cells (*Hansenula polymorpha*): composition, structure and immunogenicity. *Vaccine*, 1997, vol. 15, no. 6–7, pp. 637–647.
9. Hauser P., Voet P., Simoen E., Thomas H.C., Pêtre J., De Wilde M., Stephenne J. Immunological properties of recombinant HBsAg produced in yeast. *Postgrad. Med. J.*, 1987, vol. 63, suppl. 2, pp. 83–91.
10. Heerman K.H., Goldmann U., Schwartz W., Seyffarth T., Baumgarten H., Gerlich W.H. Large surface proteins of hepatitis B virus containing the pre-S sequence. *J. Virol.*, 1984, vol. 52, no. 2, pp. 396–402.
11. Hepatitis B vaccine (rDNA). European Pharmacopoeia 7.0, 01/2008:1056. URL: <http://www.fptl.ru/biblioteka/farmacop/EP-7.0-2.pdf> (19.02.2018)
12. Hourvitz A., Mosseri R., Solomon A., Yehezkeili Y., Atsmon J., Danon Y.L., Koren R., Shouval D. Reactogenicity and immunogenicity of a new recombinant hepatitis B vaccine containing Pre S antigens: a preliminary report. *J. Viral. Hepat.*, 1996, vol. 3, no. 1, pp. 37–42.
13. Immunisation policy. Global programme for vaccines and immunization. Expanded programme on immunization. World Health Organization. Geneva, Switzerland, 1995, 63 p. URL: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/63114/1/WHO\\_EPI\\_GEN\\_95.03\\_Rev.1.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/63114/1/WHO_EPI_GEN_95.03_Rev.1.pdf) (19.02.2018)
14. Karpuch J., Scapa E., Eshchar J., Waron M., Bar-Shany S., Shwartz T. Vaccination against hepatitis B in a general hospital in Israel: antibody level before vaccination and immunogenicity of vaccine. *Isr. J. Med. Sci.*, 1993, vol. 29, no. 8, pp. 449–452.
15. Klinkert M.Q., Theilmann L., Pfaff E., Schaller H. Pre-S1 antigens and antibodies early in the course of acute hepatitis B virus infection. *J. Virol.*, 1986, vol. 58, no. 2, pp. 522–525.
16. London W.T., Drew J.S., Lustbader E.D., Werner B.G., Blumberg B.S. Host responses to hepatitis B infection in patients in a chronic hemodialysis unit. *Kidney Int.*, 1977, vol. 12, iss. 1, pp. 51–58. doi: 10.1038/ki.1977.78
17. Marsano L.S., West D.J., Chan I., Hesley T.M., Cox J., Hackworth V., Greenberg R.N. A two-dose hepatitis B vaccine regimen: proof of priming and memory responses in young adults. *Vaccine*, 1998, vol. 16, no. 6, pp. 624–629.
18. Michel M.L., Pontisso P., Sobczak E., Malpièce Y., Streeck R.E., Tiollais P. Synthesis in animal cells of hepatitis B surface antigen particles carrying a receptor for polymerized human serum albumin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1984, vol. 81, no. 24, pp. 7708–7712.
19. Milich D.R., Thornton G.B., Neurath A.R., Kent S.B., Michel M.L., Tiollais P., Chisari F.V. Enhanced immunogenicity of the pre-S region of hepatitis B surface antigen. *Science*, 1985, vol. 228, no. 4704, pp. 1195–1199.
20. Neurath A.R., Kent S.B.H. The pre-S region of hepadnavirus envelope proteins. *Adv. Virus. Res.*, 1988, vol. 34, pp. 65–142. doi: 10.1016/S0065-3527(08)60516-3
21. Petit M.A., Maillard P., Capel F., Pillot J. Immunochemical structure of the hepatitis B surface antigen vaccine-II. Analysis of antibody responses in human sera against the envelope proteins. *Mol. Immunol.*, 1986, vol. 23, no. 5, pp. 511–523.
22. Raz R., Dagan R., Gallil A., Brill G., Kassis I., Koren R. Safety and immunogenicity of a novel mammalian cell-derived recombinant hepatitis B vaccine containing Pre-S1 and Pre-S2 antigens in children. *Vaccine*, 1996, vol. 14, no. 3, pp. 207–211.
23. Raz R., Koren R., Bass D. Safety and immunogenicity of a new mammalian cell-derived recombinant hepatitis B vaccine containing Pre-S1 and Pre-S2 antigens in adults. *Isr. Med. Assoc. J.*, 2001, vol. 3, no. 5, pp. 328–332.
24. Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of recombinant hepatitis B vaccines. Adopted by the 61st meeting of the WHO Expert Committee on Biological Standardization, 18 to 22 October 2010. URL: [http://www.who.int/biologicals/HEP\\_B\\_Recomm\\_after\\_ECBS\\_endorsment\\_final.pdf](http://www.who.int/biologicals/HEP_B_Recomm_after_ECBS_endorsment_final.pdf) (19.02.2018)
25. Ribot S. Duration of hepatitis B surface antigenemia (HBsAg) in hemodialysis patients. *Arch. Intern. Med.*, 1979, vol. 139, no. 2, pp. 178–180.
26. Shapira M.Y., Zeira E., Adler R., Shouval D. Rapid seroprotection against hepatitis B following the first dose of Pre-S1/Pre-S2/S vaccine. *J. Hepatol.*, 2001, vol. 34, no. 1, pp. 123–127.
27. Shouval D., Ilan Y., Hourvitz A., Mosseri R., Solomon A., Zychowicz C., Gornicki J., Czubkowska I., Madalinski K., Burczynska B., Adler R., Gorecki M., Koren R. Immunogenicity of a mammalian cell-derived recombinant hepatitis B vaccine containing pre S2 and Pre S1 antigens: a preliminary report. *Viral Hepatitis and Liver Disease*. Eds. Nishioka K., Suzuki H., Mishiro S., Oda T. Tokyo: Springer Verlag, 1993, 543–546. doi: 10.1007/978-4-431-68255-4\_142
28. Szmuness W., Stevens C.E., Harley E.J., Zang E.A., Oleszko W.R., William D.C., Sadovsky R., Morrison J.M., Kellner A. Hepatitis B vaccine: demonstration of efficacy in a controlled clinical trial in a high-risk population in the United States. *N. Engl. J. Med.*, 1980, vol. 303, no. 15, pp. 833–841.
29. Szmuness W., Stevens C.E., Zang E.A., Harley E.J., Kellner A. A controlled clinical trial of the efficacy of the hepatitis B vaccine (Heptavax B): a final report. *Hepatology*, 1981, vol. 1, no. 5, pp. 377–385.
30. Van Damme P., Van Herck K. A review of the long-term protection after hepatitis A and B vaccination. *Trav. Med. Infect. Dis.*, 2007, vol. 5, no. 2, pp. 79–84. doi: 10.1016/j.tmaid.2006.04.004
31. World Health Organization. Prequalified Vaccines. Geneva, Switzerland. URL: [https://extranet.who.int/gavi/PQ\\_Web/](https://extranet.who.int/gavi/PQ_Web/) (19.02.2018)
32. Yap I., Guan R., Chan S.H. Comparison of immunogenicity of a pre-S containing HBV vaccine with non-pre-S containing vaccines (Abstract 272). *Viral hepatitis and liver disease: proceedings of the International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease (8th Triennial Congress)*. Eds. Nishioka K., Suzuki H., Mishiro S., Oda T. Tokyo: Springer Verlag, 1993, p. 86.
33. Yap I., Guan R., Chan S.H. Recombinant DNA hepatitis B vaccine containing Pre-S components of the HBV coat protein—a preliminary study on immunogenicity. *Vaccine*, 1992, vol. 10, no 7, pp. 439–432.

34. Yap I., Guan R., Chan S.H. Study on the comparative immunogenicity of a recombinant DNA hepatitis B vaccine containing pre-S components of the HBV coat protein with non pre-S containing vaccines. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 1995, vol. 10, iss. 1, pp. 51–55. doi: 10.1111/j.1440-1746.1995.tb01047.x
35. Yerushalmi B., Raz R., Blondheim O., Shumov E., Koren R., Dagan R. Safety and immunogenicity of a novel mammalian cell-derived recombinant hepatitis B vaccine containing Pre-S1 and Pre-S2 antigens in neonates. *Pediatr. Infect. Dis.*, 1997, vol. 16, no. 6, pp. 587–592.

---

**Авторы:**

**Эсауленко Е.В.**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия;

**Сухорук А.А.**, к.м.н., ассистент кафедры инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия;

**Захаров К.А.**, аспирант кафедры инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия;

**Яковлев А.А.**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматовенерологии ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия; главный врач ГБУЗ Клиническая инфекционная больница имени С.П. Боткина, Санкт-Петербург, Россия.

**Authors:**

**Esaulenko E.V.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Head of Adult Infection Diseases and Epidemiology Department of St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russian Federation;

**Sukhoruk A.A.**, PhD (Medicine), Professor Assistant of Adult Infection Diseases and Epidemiology Department of St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russian Federation;

**Zakharov K.A.**, Postgraduate Student at Adult Infection Diseases and Epidemiology Department of St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russian Federation;

**Yakovlev A.A.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Head of Infection Diseases, Epidemiology, Dermatology and Venerology Department of St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation; Chief Physician at Clinical Infection Hospital named after S.P. Botkin, St. Petersburg, Russian Federation.

---

Поступила в редакцию 07.11.2017  
Отправлена на доработку 23.01.2018  
Принята к печати 13.03.2018

---

Received 07.11.2017  
Revision received 23.01.2018  
Accepted 13.03.2018