

Современный взгляд на проблему выбора вакцины против гепатита В

В.П. Чуланов^{1,2} (vladimir.chulanov@rcvh.ru),
Т.А. Семененко^{2,3} (semenenko@gamaleya.org),
И.В. Карандашова¹ (inga.karadashova@rcvh.ru),
С.В. Комарова¹ (svetlana.komarova@rcvh.ru),
Д.С. Костюшев¹ (dmitry.kostyushev@rcvh.ru),
А.П. Суслов³ (suslov.anatoly@gmail.com), Е.В. Волчкова² (antononina@rambler.ru)

¹ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва

²ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва

³ФГБУ «ФНИЦ эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва

Резюме

В статье рассматривается проблема несоответствия между серотипами циркулирующих штаммов вируса гепатита В и серотипом поверхностного антигена вируса, входящего в состав вакцины. Опубликованные в настоящее время научные данные свидетельствуют о том, что вакцинные препараты против гепатита В, содержащие HBsAg серотипа ad, обеспечивают хорошую, но не оптимальную защиту в отношении гетерологичных серотипов вируса. Сделан вывод о приоритетности использования вакцин, содержащих актуальный для данной территории серотип HBsAg. Необходимо проведение дальнейших углубленных исследований по данной проблеме с целью уточнения имеющихся научных данных.

Ключевые слова: вирус гепатита В, вакцинация, профилактика, заболеваемость, субтип, серотип, штамм, антигенная детерминанта

Modern View on the Problem of Choosing a Vaccine against Hepatitis B

V.P. Chulanov^{1,2} (vladimir.chulanov@rcvh.ru), T.A. Semenenko^{2,3} (semenenko@gamaleya.org),
I.V. Karandashova¹ (inga.karadashova@rcvh.ru), S.V. Komarova¹ (svetlana.komarova@rcvh.ru),
D.S. Kostyushev¹ (dmitry.kostyushev@rcvh.ru), E.V. Volchkova² (antononina@rambler.ru)

¹Federal State Institution of Science «Central Research Institute of Epidemiology» Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing Moscow

²Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

³Federal State Budgetary Institution «National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after the Honorable Academician N.F. Gamalei» of Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Abstract

The problem of the discrepancy between serotypes of the circulating strains of hepatitis B virus and serotype of the HBsAg in the vaccine is discussed. The results of published scientific studies show that hepatitis B vaccines containing HBsAg serotype ad provide good, but not optimal, protection against heterologous serotypes of the virus. The authors conclude that the use of vaccines containing HBsAg serotype typical for given territory is a priority. Further in-depth studies on this issue are needed to clarify the available scientific evidence.

Key words: Hepatitis B virus, vaccination, prevention, morbidity, subtype, serotype, strain, antigenic determinant

Гепатит В в настоящее время остается одной из наиболее актуальных проблем здравоохранения. По данным ВОЗ, в 2015 году количество инфицированных вирусом гепатита В (ВГВ) в мире составило 257 млн человек (3,5% от общей численности населения). Вирусный гепатит стал причиной 1,34 млн смертей, что сопоставимо со смертностью от туберкулеза (1,37 млн смертей от туберкулеза не ассоциированного с ВИЧ-инфекцией) и выше

смертности от ВИЧ-инфекции (1,06 млн смертей) и малярии (0,44 млн смертей). Из всех случаев смерти в исходе гепатита 96% были результатом осложнений хронической инфекции, вызванной ВГВ (66%) и С (30%) [1].

Распространенность гепатита В в мире значительно отличается в различных географических зонах. Наиболее высокая инфицированность ВГВ наблюдается в Западно-Тихоокеанском (6,2%)

и Африканском (6,1%) регионах ВОЗ. В регионах Восточного Средиземноморья и Юго-Восточной Азии доля лиц с хронической инфекцией, вызванной ВГВ, составляет 3,3 и 2,0% населения соответственно. Наименьшее число инфицированного ВГВ населения проживает в Американском и Европейском регионах ВОЗ – 0,7 и 1,6% соответственно [2].

В Российской Федерации на диспансерном учете состоит более 500 тысяч человек с хроническими формами инфекции, вызванной ВГВ, а по оценочным данным, общее число больных превышает 2 млн [3]. В то же время продолжают сохраняться на относительно высоком уровне показатели регистрации впервые выявленной хронической инфекции, вызванной ВГВ. В 2016 году суммарный показатель регистрации хронического гепатита В (ХГВ) и носительства ВГВ в России составил 21,8 на 100 тыс. населения. При этом заболеваемость острым гепатитом В (ОГВ) в России продолжает неуклонно снижаться. В 2016 году показатель заболеваемости ОГВ впервые за всю историю статистического наблюдения составил менее 1 (0,94) на 100 тыс. населения. В результате реализации массовой программы вакцинации против гепатита В в последние годы регистрируются единичные случаи заболевания ОГВ среди детей, а во многих регионах новые случаи инфицирования среди населения не выявляются. [4].

Включение вакцинации против гепатита В в национальные программы иммунизации разных стран мира в конце 20 века стало наиболее эффективной мерой профилактики данной инфекции и привело к снижению её глобального бремени [5]. Первая вакцина, получаемая из плазмы доноров, успешно прошла клинические испытания в 1981 году и стала широко применяться для активной иммунизации населения многих стран мира, однако уже с середины 1980 годов плазменные вакцины начали заменяться рекомбинантными [6, 7]. В 1992 году Всемирная ассамблея здравоохранения рекомендовала к 1997 году включить вакцинацию против гепатита В в календари профилактических прививок всех стран мира [8]. В 2008 году программы массовой вакцинации новорожденных были реализованы уже в 177 странах [5]. В глобальном масштабе в 2015 году охват детей тремя дозами вакцины против гепатита В составил 84%, а первой дозой при рождении – 39%. Всего с 1982 года в мире было использовано более 1 млрд доз вакцины против гепатита В [2].

В России вакцинация новорожденных, подростков и взрослых против гепатита В была включена в Национальный календарь профилактических прививок в 1996 году. По данным формы федерального статистического наблюдения № 5 («Сведения о профилактических прививках»), с 1996 по 2016 год включительно в России было вакцинировано более 96,5 млн человек, в том числе 44 млн детей. Поддерживается высокий уровень

(97%) своевременности охвата вакцинацией детей по достижении 12 месяцев и ежегодно увеличивается охват иммунизацией взрослого населения. Так, в 2014 – 2016 годах охват прививками лиц в возрасте 18 – 35 лет увеличился с 92,0 до 94,4%, а в возрасте 36 – 59 лет – с 71,2 до 80,0% [4]. Высокую иммунологическую эффективность вакцинации против ВГВ подтвердили результаты серологического мониторинга состояния коллективного иммунитета населения отдельных регионов России [9]. Дальнейшая иммунизация детей и взрослых против ГВ в рамках Национального календаря профилактических прививок наряду с совершенствованием подходов к диагностике острых и хронических форм болезни и её исходов, а также с увеличением охвата больных противовирусным лечением позволит достигнуть целевых показателей глобальной стратегии ВОЗ по элиминации вирусного гепатита как серьезной угрозы здоровью населения к 2030 году [10].

В последние годы в научной литературе все чаще обсуждается проблема несоответствия между серотипом (субтипом) поверхностного антигена ВГВ (HBsAg), входящего в состав вакцинных препаратов, и генетическим (серотиповым или субтиповым) разнообразием штаммов ВГВ, циркулирующих на той или иной территории. В связи с этим большое значение имеют результаты работ, посвященных изучению биологических характеристик ВГВ и особенностям его распределения по странам мира.

В 70-х годах 20 века было выделено девять различных серотипов, которые в научной литературе также называют субтипами, HBsAg: ayw1, ayw2, ayw3, ayw4, ayr, adw2, adw4, adrq-, adrq+ [11–13]. Мы будем придерживаться термина «серотип», поскольку он лучше отражает суть явления и позволяет избежать путаницы с обозначением генетических вариантов ВГВ. Детерминанта а присутствует во всех серотипах и расположена в пределах протяженного антигенного участка (аминокислоты 124 – 147), называемого главной гидрофильной областью [14]. Две аминокислоты, кодируемые 122 и 160 кодонами S-гена, определяют принадлежность HBsAg к подтипам d/y и w/r соответственно [15 – 17]. Изучение географической распространенности вариантов ВГВ первоначально пытались проводить с помощью определения серотипов HBsAg, однако дальнейшие исследования показали, что разнообразие серотипов не отражает истинного генетического разнообразия ВГВ [18].

К концу 1980-х годов были выделены 4 генетических группы (генотипа) ВГВ (A, B, C, D), что стало основой для разработки первой генетической классификации [15]. Две новые группы, обозначенные E и F, были выделены на основе анализа вариабельности в S-гене серотипов ayw4 и ayd4 [19, 20]. Позднее были описаны еще два генотипа ВГВ – G и H [21 – 23]. В конце 2000-х годов в литературе появились сообщения об обнаружении в азиатском

Таблица 1.
Географическое распространение генотипов и серотипов HBV

Генотип	Субгенотип	Серотип	Географическое распространение
A	1	adw2/ayw2	Африка, Европа, Северная Америка, Гаити
	2	adw2	
	3	ayw1	
	4	ayw1/adw4	
B	1	adw2	Япония, Китай, Тайвань, Индонезия, Филиппины, Вьетнам, Камбожда, Франция
	2	adw2	
	3	adw2	
	4	ayw1/adw2	
	5	adw2/adr	
C	1	adr	Тайланд, Мьянма, Вьетнам, Япония, Китай, Корея, Новая Каледония, Полинезия, Австралия, Филиппины, Индонезия
	2	adr	
	3	adr	
	4	ayw2/ayw3	
	5	adw2	
	6-15	adr	
	16	ayr	
D	1	ayw2	Средний Восток, Центральная Азия, Европа, Япония, Ливан, Австралия, Микронезия, Папуа Новая Гвинея, Индия, Тунис, Нигерия
	2	ayw3	
	3	ayw2/ayw3	
	4	ayw2	
	5	ayw2	
	6	ayw4/adw3	
E		ayw4	Африка
F	1	adw4	Центральная и Южная Америка, Аляска
	2	adw4	
	3	adw4	
	4	adw4/adw2/ayw4	
G		adw2	США, Мексика, Германия, Италия, Великобритания, Франция
H		adw4	Мексика, Япония, Никарагуа, США
I	1	adw2	Лаос, Вьетнам, Китай, Индия
	2	ayw2	
J		ayw3	Япония

регионе новых генетических вариантов ВГВ (I и J) [24, 25], однако обоснованность выделения этих генотипов требует дальнейшего научного

подтверждения. В настоящее время каждый из генотипов подразделяют на несколько субгенотипов. В разных регионах земного шара встречается

Таблица 2.

Моновакцины против гепатита В, включенные в Государственный реестр лекарственных средств Российской Федерации (на июнь 2016 года)

Название препарата	Производитель	Антигенный состав согласно инструкции
Вакцина гепатита В рекомбинантная дрожжевая	ЗАО НПК «Комбиотех», Россия	ау и/или ад
Регевак В	ЗАО «Биннофарм», Россия	ауw
Вакцина против гепатита В рекомбинантная	ФГУП НПО «Микроген», Россия	не указан
Биовак В	Вокхард Лтд, Индия	не указан
Вакцина гепатита В рекомбинантная (рДНК)	Серум Инститют оф Индия Лтд, Индия	не указан
Шанвак В	Шанта Биотекникс Лимитед Индия	не указан
Эбербиоак	Эбер Биотек С.А., Куба	не указан
Энджерикс В	ГлаксоСмит Кляйн Байолоджикалс, Бельгия	не указан
Эувакс В	Эл Джи Лайф Саенсис Лтд, Корея	не указан

различные генотипы ВГВ (табл. 1), однако в большинстве случаев доминирует только один [26].

В нескольких независимых исследованиях генетической гетерогенности ВГВ на территории России была выявлена циркуляция трех генотипов ВГВ (А, С и D) с доминированием во всех регионах генотипа D (серотип ау). Так, в работе по определению типового разнообразия HBsAg среди населения 10 городов Западной Сибири было обнаружено серотипы ауw2 (3%) и ауw3 (97%) в сыворотках крови от потребителей инъекционных наркотиков и 3 серотипа в сыворотках крови от условно здорового населения: ауw2 (57%), ауw3 (42%) и адw2 (1%) [27].

В более позднем исследовании 5190 образцов сывороток крови, полученных от пациентов различных по профилю отделений стационаров Москвы, военнослужащих-доноров из различных регионов России и условно-здорового населения семи субъектов Российской Федерации, различающихся по уровню заболеваемости гепатитом В, установлено, что в 83,3% изолятов определялся генотип D (серотип ау) и в 14,4% – генотип А (серотип ад) [28].

Аналогичные результаты были получены в другом исследовании по оценке распространенности генотипов и серотипов ВГВ в РФ [29]. При изучении 3609 образцов сыворотки крови больных острыми и хроническими формами гепатита В из 36 субъектов РФ выявлено доминирование во всех регионах генотипа D, распространенность которого в целом по стране составила 85%. Генотипы А и С встречались у 10,7 и 3,2% пациентов соответственно. Штаммы ВГВ генотипа D, циркулирующие в России, относились к серотипам ауw2 и ауw3, штаммы генотипа А – к серотипу адw2, а штаммы генотипа С – к серотипу адr.

В соответствии с Государственным реестром лекарственных средств (на июнь 2016 года) в России зарегистрированы и разрешены к применению 9 рекомбинантных моновакцин для профилактики гепатита В (табл. 2). Важно отметить, что только два российских производителя указали в инструкциях антигенные детерминанты HBsAg, однако известно, что зарубежные вакцины против гепатита В содержат серотип адw (субгенотип А2) [30]. При их создании в европейских странах и США использовали последовательности геномов тех штаммов ВГВ, которые наиболее часто встречались на этих территориях.

Изучение особенностей гуморального иммунного ответа на введение рекомбинантной вакцины показало его преимущественную направленность в отношении общей для всех серотипов ВГВ детерминанты а и меньшую направленность в отношении детерминант d/y и r/w [31]. Полученные данные, а также результаты ряда других *in vitro* и *in vivo* исследований легли в основу вывода о том, что антитела к иммунодоминантной детерминанте а обеспечивают защиту и в отношении других субдоминантных детерминант [32–34]. В недавнем исследовании группы японских ученых было показано, что вакцины на основе генома ВГВ генотипа С могут предотвратить инфицирование вирусом генотипа А [35].

С другой стороны, в научной литературе опубликованы результаты работ, свидетельствующие о том, что гуморальный иммунный ответ является неравноценным по отношению к разным серотипам ВГВ как по скорости выработки антител, так и по степени их специфичности. Так, при изучении кинетики гуморального ответа к разным антигенным детерминантам HBsAg было установлено, что после иммунизации рекомбинантными вакцинами

вначале образуются антитела против субдоминантной детерминанты (d или y), а лишь затем, спустя несколько недель и даже месяцев, формируется полноценный ответ против детерминанты a [36]. Такая задержка в выработке антител к иммунодоминантной детерминанте заставляет сомневаться в эффективности раннего иммунного ответа при инфицировании гетерологичным серотипом ВГВ.

В ряде исследований *in vitro* и *in vivo* было показано, что В- и Т-лимфоцитарный ответ на введение вакцины серотипа ad имеет низкий уровень перекрестной активности в отношении HBsAg серотипа ay [37, 38]. Также обнаружено, что рекомбинантная вакцина обеспечивает оптимальную защиту против гомологичных серотипов ВГВ, но не дает полноценной защиты против гетерологичных серотипов вируса [39]. Результаты этих исследований подтверждают один из принципов иммунологии, согласно которому эффективность реакции нейтрализации антигена определяется степенью специфичности к нему антител [40].

Также в литературе имеются сообщения о случаях возникновения острого и хронического гепатита В у взрослых иммунокомпетентных лиц с защитным уровнем антител в результате инфицирования гетерологичными штаммами ВГВ. В одной из публикаций описан случай ОГВ, завершившийся выздоровлением, который был выявлен у 32-летнего жителя Германии через 10 месяцев после завершения курса вакцинации против ВГВ по рекомендованной для взрослых схеме с использованием комбинированной вакцины Twinrix® (Glaxo SmithKline). Концентрация антител к HBsAg (anti-HBs) во время острой фазы инфекции превышала защитный уровень (10 МЕ/л) при использовании двух независимых тест-систем и составила 50 МЕ/л (AxSYM AUSAB, Abbott Diagnostics) и 82 МЕ/л (Enzygnost, Dade Behring). Пациент отрицал переливание крови, проведение операций, употребление наркотиков и сексуальные контакты вне брака (маркеров инфицирования ВГВ у его жены не выявлено), однако были отмечены частые деловые поездки в Испанию и Марокко, а возникновение острого гепатита произошло через две недели после возвращения из командировки в Испанию. Филогенетический анализ показал, что выделенный штамм ВГВ принадлежал нехарактерному для Европы генотипу F (субгенотип F1, кластер Ib) и кластеризовался с изолятами, выявленными в Аргентине и Японии. Мутаций в иммунодоминантной области HBsAg вируса обнаружено не было, но при сравнении нуклеотидных последовательностей установлено, что все зарегистрированные изоляты генотипа F имеют заметные отличия от других генотипов в этом домене, который служит эпитопом для гуморальных иммунных реакций. В результате исследований авторы сделали вывод, что существующие вакцины против гепатита В, основанные на HBsAg вируса генотипов А и D, не обеспечивают полную защиту от штаммов генотипа F [41].

В другом сообщении также описан случай ОГВ у взрослого мужчины с концентрацией anti-HBs выше защитного уровня после заверченного курса вакцинации, однако у данного пациента заболевание перешло в хроническую форму [42]. Согласно данной публикации 38-летний житель Ирландии в апреле 2006 года обратился в клинику по лечению инфекций, передаваемых половым путем. При опросе было установлено, что за шесть месяцев до заболевания он имел несколько незащищенных гомосексуальных половых контактов. При лабораторном обследовании были выявлены серологические маркеры сифилиса. Маркеров инфицирования вирусом иммунодефицита человека, вирусом гепатита С и ВГВ, включая HBsAg, anti-HBs и антитела к ядерному антигену ВГВ (анти-HBc), выявлено не было. С целью профилактики возможного инфицирования ВГВ пациент был трехкратно привит вакциной Engerix-B® (GlaxoSmithKline) по схеме 0 – 1 – 6 мес., однако концентрация anti-HBs после завершения курса составила менее 10 МЕ/л. После введения бустерной дозы вакцины концентрация антител увеличилась в январе 2007 года до 13 МЕ/мл (Abbott Architect). Введение дополнительной бустерной дозы вакцины привело к повышению концентрации anti-HBs в августе 2007 года до 161 МЕ/мл и 62 МЕ/мл в тестах Biomerieux VIDAS и Abbott Architect соответственно. В связи с тем, что защитный уровень anti-HBs был подтвержден в двух исследованиях, иммунный ответ на вакцинацию был оценен как удовлетворительный. В декабре 2009 года этот пациент обратился к врачу с жалобами на слабость и миалгии. В биохимическом анализе крови обнаружена повышенная активность аланинаминотрансферазы (211) и нормальная концентрация билирубина (14). В сыворотке крови обнаружены маркеры ОГВ: anti-HBc IgM, HBsAg, ДНК ВГВ и HBeAg. Концентрация anti-HBs была ниже 10 МЕ/л. Маркеры инфицирования вирусом иммунодефицита человека и вирусом гепатита С не обнаружены. Филогенетический анализ показал, что вирус принадлежал генотипу F (субгенотип F1) и кластеризовался со штаммами, ранее обнаруженными в Аргентине, где субгенотип F1 HBV выявлялся среди мужчин-гомосексуалистов. При этом пациент указал, что дважды посещал Аргентину между 2007 и 2009 годами. На основании анализа аминокислотной последовательности S-гена вирус был отнесен к серотипу adw4. Дальнейший анализ не выявил мутаций в области детерминанты a HBsAg, приводящих к ускользанию от протективного действия иммунной системы. Последующее обследование пациента в июне 2011 года подтвердило HBeAg-положительный хронический гепатит В с вирусной нагрузкой более 170 000 000 МЕ/мл, что подтверждает возможность хронизации инфекции при инфицировании гетерологичным штаммом вируса.

Вопрос о способности рекомбинантных вакцин, полученных на основе генома ВГВ субгенотипа A2,

обеспечивать защиту против гетерологичных штаммов вируса был поставлен после публикации в 2011 году результатов тестирования 3,7 млн образцов крови доноров, проживающих в США [43]. Было выявлено 9 доноров, имеющих ДНК ВГВ в сыворотке крови, в том числе 6 из которых прошли полный курс вакцинации против гепатита В. Представляет интерес тот факт, что острая стадия инфекции у привитых протекала в субклинической форме и завершилась выздоровлением. У 5 из 6 вакцинированных доноров был идентифицирован штамм ВГВ, отличающийся от субгенотипа А2. С другой стороны, субгенотип А2 был доминирующим штаммом у невакцинированных доноров. На основании полученных данных авторами сделан вывод о том, что вакцина на основе субгенотипа А2 не может предотвратить развитие заболевания в результате инфицирования гетерогичными штаммами вируса, но может препятствовать развитию клинических проявлений.

Аналогичные данные были получены в 2012 – 2013 годах при обследовании 2028 доноров крови в Китае, где с 1990 года осуществляется иммунизация новорожденных против гепатита В рекомбинантными вакцинами на основе субгенотипа А2 [44]. Все включенные в исследование доноры в возрасте от 18 лет до 21 года (1494 чел.) прошли курс вакцинации при рождении по схеме 0 – 1 – 6 мес. В результате проведенного тестирования у 18 привитых доноров была выделена ДНК вируса, относящегося к генотипу В (14 штаммов) и генотипу С (1 штамм). При этом в штаммах генотипа В отсутствовали мутации в области генома, кодирующей синтез иммунодоминантной детерминанты а. Особого внимания заслуживает факт выявления низкой вирусной нагрузки (7 – 243 МЕ/мл), нормальной активности аланинаминотрансферазы и отсутствия HBsAg во всех исследованных образцах донорской крови. Не менее важной эпидемиологической находкой данной работы стало подтверждение у 10 доноров хронической формы скрытого гепатита В.

Еще одной причиной возникновения гепатита В у лиц, прошедших полный курс вакцинации, является инфицирование штаммом ВГВ с наличием мутаций в области генома, кодирующей синтез детерминанты а. Существование мутантных форм ВГВ, ускользающих от протективного действия иммунной системы после проведенной вакцинации, впервые было зарегистрировано в Италии [45], впоследствии появились и другие аналогичные сообщения [46, 47]. Наиболее важная и хорошо изученная мутация представляет собой замену аминокислотного остатка глицина в положении

145 на аргинин (G145R), вызванную точечной мутацией в позиции 587 нуклеотидной последовательности [48].

Проблема мутантных форм ВГВ, которые не только ускользают от поствакцинального иммунитета, но и не выявляются скрининговыми тестами, в последнее время становится все более актуальной, так как массовая вакцинация населения многих стран мира против гепатита В и применение противовирусных препаратов для лечения хронического гепатита В способствуют их преимущественной селекции и распространению [49, 50]. Имеющиеся данные о появлении и распространении мутантных форм ВГВ ставят на повестку дня вопрос о необходимости создания вакцин нового поколения, способных защищать как от «диких», так и от мутантных штаммов [51, 52]. Задача по повышению эффективности иммунизации населения может быть успешно решена с использованием отечественных вакцин, производство которых осуществляется по полному технологическому циклу без использования субстанций импортного производства.

Таким образом, исходя из имеющихся в настоящее время литературных данных можно сделать вывод, что использование рекомбинантных вакцин, содержащих HBsAg серотипа ау или одновременно два серотипа (ау и ад), позволяет обеспечить максимальную эффективность иммунизации населения РФ против гепатита В. При этом применение вакцин, в состав которых входят две актуальные для РФ антигенные детерминанты (ау и ад), является более предпочтительным и соответствует приказу Министерства здравоохранения РФ от 21 марта 2014 г. N 125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям».

Использование вакцин, содержащих только антигенную детерминанту ад, не гарантирует максимальную защиту при инфицировании гетерологичным серотипом ВГВ и может стать причиной возникновения случаев гепатита В среди привитых, а также дать основания для критики программы вакцинопрофилактики со стороны представителей антивакцинального движения.

С целью уточнения имеющихся научных данных по данной проблеме необходимо проведение дальнейших более углубленных исследований.

Конфликт интересов

Конфликт интересов авторами не заявлен.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Литература

1. Global hepatitis report, 2017. World Health Organization; 2017. Доступно на: <http://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/> (дата обращения 15.04.2017).
2. World Health Organization. Fact sheet: Hepatitis B. Updated April 2017. Доступно на: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/> (дата обращения 15.04.2017).

3. Пименов Н.Н., Вдовин А.В., Комарова С.В., Мамонова Н.А., Чуланов В.П., Покровский В.И. Актуальность и перспективы внедрения в России единого федерального регистра больных вирусными гепатитами В и С. Терапевтический архив. 2013; 4 – 9.
4. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2016 году: Государственный доклад. Москва: Роспотребнадзор; 2017: 220.
5. Romano L., Paladini S., van Damme P., Zanetti A.R. The worldwide impact of vaccination on the control and protection of viral hepatitis B. Digestive and Liver Disease. 2011; 43: S2 – S7.
6. Szmuness W., Stevens CE., Zang EA., Harley EJ., Kellner A. A controlled clinical trial of the efficacy of the hepatitis B vaccine (Heptavax B): a final report. Hepatology. 1981; 1: 377 – 385.
7. Andr F.E. Overview of a 5-year clinical experience with a yeast-derived hepatitis B vaccine. Vaccine. 1990; 8 Suppl: S74 – 8; discussion S79 – 80.
8. van Damme P., Kane M., Meheus A. Integration of hepatitis B vaccination into national immunisation programmes. Viral Hepatitis Prevention Board. BMJ. 1997; 314: 1033 – 1036.
9. Шулакова Н.И., Акимкин В.Г., Кистенева Л.Б. Иммунологическая эффективность массовой вакцинопрофилактики против гепатита В. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2016; 4: 33 – 6.
10. Всемирная организация здравоохранения. Глобальная стратегия сектора здравоохранения по вирусному гепатиту на 2016 – 2021 гг. Доступно на: <http://www.who.int/hepatitis/strategy2016-2021/ghss-hep/ru/> (дата обращения 20.03.2017).
11. Bancroft W.H., Mundon F.K., Russell P.K. Detection of additional antigenic determinants of hepatitis B antigen. J. Immunol. 1972; 109: 842–8.
12. Courouce A.M., Drouet J., Muller J.Y. Australia antigen subtypes identification. Results. Bibl. Haematol. 1976; 42: 89 – 127.
13. Le Bouvier G.L. The heterogeneity of Australia antigen. J. Infect. Dis. 1971; 123: 671 – 675.
14. Velu V., Saravanan S., Nandakumar S., Dhevahi E., Shankar E.M., Murugavel K.G. et al. Transmission of «a» determinant variants of hepatitis B virus in immunized babies born to HBsAg carrier mothers. Jpn. J. Infect. Dis. 2008; 61: 73 – 76.
15. Okamoto H., Imai M., Tsuda F., Tanaka T., Miyakawa Y., Mayumi M. Point mutation in the S gene of hepatitis B virus for a d/y or w/r subtypic change in two blood donors carrying a surface antigen of compound subtype adw/r. J. Virol. 1987; 61: 3030 – 3034.
16. Stirk H.J., Thornton J.M., Howard C.R. A topological model for hepatitis B surface antigen. Intervirology. 1992; 33: 148 – 158.
17. Okamoto H., Tsuda F., Sakugawa H., Sastrosoewignjo R.I., Imai M., Miyakawa Y., Mayumi M. Typing hepatitis B virus by homology in nucleotide sequence: comparison of surface antigen subtypes. J. Gen. Virol. 1988; 69 (Pt 10): 2575 – 2583.
18. Moriya T., Kuramoto I.K., Yoshizawa H., Holland P.V. Distribution of hepatitis B virus genotypes among American blood donors determined with a PreS2 epitope enzyme-linked immunosorbent assay kit. J. Clin. Microbiol. 2002; 40: 877 – 880.
19. Norder H., Hammas B., Lofdahl S., Courouce A.M., Magnus L.O. Comparison of the amino acid sequences of nine different serotypes of hepatitis B surface antigen and genomic classification of the corresponding hepatitis B virus strains. J. Gen. Virol. 1992; 73 (Pt 5): 1201 – 1208.
20. Norder H., Courouce A.M., Magnus L.O. Complete nucleotide sequences of six hepatitis B viral genomes encoding the surface antigen subtypes ayw4, adw4q, and adr, and their phylogenetic classification. Arch. Virol. 1993; 8: 189 – 199.
21. Stuyver L., De G., Van G., Zoulim F., Fried M., Schinazi R.F., Rossau R. A new genotype of hepatitis B virus: complete genome and phylogenetic relatedness. J. Gen. Virol. 2000; 81: 67 – 74.
22. Arauz-Ruiz P., Norder H., Robertson B., Magnus L. Genotype H: a new Amerindian genotype of hepatitis B virus revealed in Central America. J. Gen. Virol. 2002; 83: 2059 – 2073.
23. Kidd-Ljunggren K., Miyakawa Y., Kidd A.H. Genetic variability in hepatitis B viruses. J. Gen. Virol. 2002; 83: 1267 – 1280.
24. Huy TT, Ngoc T.T., Abe K. New complex recombinant genotype of hepatitis B virus identified in Vietnam. J. Virol. 2008; 82: 5657 – 5663.
25. Tatematsu K., Tanaka Y., Kurbanov F., Sugauchi F., Mano S., Maeshiro T. et al. A genetic variant of hepatitis B virus divergent from known human and ape genotypes isolated from a Japanese patient and provisionally assigned to new genotype J. J. Virol. 2009; 83: 10538 – 10547.
26. Kramvis A. Genotypes and genetic variability of Hepatitis B virus. Intervirology. 2014; 57: 141 – 150.
27. Нетесов С.В., Калашникова Т.В., Нетесова И.Г., Фаворов М.О., Swenson P.D. Субтипы HBsAg вируса гепатита В в Западной Сибири. Вопросы вирусологии. 2004; 1: 17 – 20.
28. Ярош Л.В. Эпидемиологическая характеристика HBsAg-мутантов и «скрытых» форм гепатита В среди различных групп населения: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Москва; 2013.
29. Чуланов В.П. Эпидемиологическое и клиническое значение генетической гетерогенности вирусов гепатита А и В: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. Москва; 2013.
30. Cassidy A., Mossman S., Oliveri A., De R., Leroux-Roels G. Hepatitis B vaccine effectiveness in the face of global HBV genotype diversity. Expert. Rev. Vaccines. 2011; 10: 1709 – 1715.
31. Hauser P., Voet P., Simoen E., Thomas H.C., P tre J., Wilde M. de, Stephenne J. Immunological properties of recombinant HBsAg produced in yeast. Postgrad. Med. J. 1987 63 Suppl 2: 83 – 91.
32. Shokrgozar M.A., Shokri F. Subtype specificity of anti-HBs antibodies produced by human B-cell lines isolated from normal individuals vaccinated with recombinant hepatitis B vaccine. Vaccine. 2002; 20: 2215 – 2220.
33. Waters J.A., Brown S.E., Steward M.W., Howard C.R., Thomas H.C. Analysis of the antigenic epitopes of hepatitis B surface antigen involved in the induction of a protective antibody response. Virus Res. 1991; 22: 1 – 12.
34. Iwarson S., Tabor E., Thomas H.C., Goodall A., Waters J., Snoy P. et al. Neutralization of hepatitis B virus infectivity by a murine monoclonal antibody: an experimental study in the chimpanzee. J. Med. Virol. 1985; 16: 89 – 96.
35. Hamada-Tsutsumi S., Iio E., Watanabe T., Murakami S., Isogawa M., Iijima S., et al. Validation of cross-genotype neutralization by hepatitis B virus-specific monoclonal antibodies by in vitro and in vivo infection. PLoS One. 2015; 10: e0118062.
36. Zanetti A.R., Tanzi E., Romano L., Vignani P., Cargnel A., Hovjat S., Zuckerman A.J. Kinetics of antibody response to hepatitis B virus determinants and to recombinant vaccines in Italy. J. Med. Virol. 1990; 32: 219 – 224.
37. Cupps T.R., Tibbles J., Hurni W.M., Miller W.J., Ellis R.W., Milich D., Wetter N. In vitro T cell immune responses to the preS2 antigen of the hepatitis B virus envelope protein in preS2 + S vaccine recipients. Absence of cross-reactivity of subtypes at a major T cell recognition site. J. Immunol. 1993; 151: 3353 – 3360.
38. Zhang P., Yu M.-Y.W., Venable R., Alter H.J., Shih J.W.-K. Neutralization epitope responsible for the hepatitis B virus subtype-specific protection in chimpanzees. Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. 2006; 103: 9214 – 9219.
39. Heijntink R.A., van Bergen P., Melber K., Janowicz Z.A., Osterhaus, A D M E. 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: 2191 – 2196.
40. Койко Р., Саншайн Д., Бенджамини Э. Иммунология: учебное пособие: пер. с англ. А. В. Камаева, А. Ю. Кузнецовой; ред.: Н.Б. Серебряной. Москва; Издательский центр «Академия»; 2008: 368.
41. Tacke F., Amini-Bavil-Olyaei S., Heim A., Luedde T., Manns M.P., Trautwein C. Acute hepatitis B virus infection by genotype F despite successful vaccination in an immune-competent German patient. J. Clin. Virol. 2007; 38: 353 – 357.
42. O'Halloran J.A., Gascun C.F. de, Dunford L., Carr M.J., Connell J., Howard R., et al. Hepatitis B virus vaccine failure resulting in chronic hepatitis B infection. J. Clin. Virol. 2011; 52: 151 – 154.
43. Stramer S., Wend U., Candotti D., Foster G., Hollinger F., Dodd R. et al. Nucleic acid testing to detect HBV infection in blood donors. N. Engl. J. Med. 2011; 364: 236 – 247.
44. Zheng X., Ye X., Du P., Zeng J., Zhu W., Yang B. et al. High prevalence of anti-hepatitis B core antigen in hepatitis B virus-vaccinated Chinese blood donors suggests insufficient protection but little threat to the blood supply. Transfusion. 2015; 55: 890 – 897.
45. Carman W.F., Zanetti A.R., Karayiannis P., Waters J., Manzillo G., Tanzi E. et al. Vaccine-induced escape mutant of hepatitis B virus. Lancet. 1990; 336: 325 – 359.
46. Gerlich W.H. Breakthrough of hepatitis B virus escape mutants after vaccination and virus reactivation. J. Clin. Virol. 2006; 36 (Suppl 1): S18 – 22.
47. Alavian S.M., Carman W.F., Jazayeri S.M. HBsAg variants: diagnostic-escape and diagnostic dilemma. J. Clin. Virol. 2013; 57: 201 – 208.
48. Wu C., Deng W., Deng L., Cao L., Qin B., Li S. et al. Amino acid substitutions at positions 122 and 145 of hepatitis B virus surface antigen (HBsAg) determine the antigenicity and immunogenicity of HBsAg and influence in vivo HBsAg clearance. J. Virol. 2012; 86: 4658 – 4669.
49. Баженов А.И., Эльгорт Д.А., Фельдшерова А.А., Будницкая П.З., Никитина Г.И., Хац Ю.С. и др. Сравнительная оценка активности анти-HBs, индуцированных естественным путем или вакцинацией, в отношении различных вариантов HBsAg. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2012; 2 (63): 76 – 81.
50. Bian T., Yan H., Shen L., Wang F., Zhang S., Cao Y. et al. Change in hepatitis B virus large surface antigen variant prevalence 13 years after implementation of a universal vaccination program in China. J. Virol. 2013; 87: 12196 – 12206.
51. Столбиков А.С., Буклин Ю.С., Джигоев Ю.П., Злобин В.И. Биоинформационный поиск вариантов -антигенной детерминанты белка S вируса гепатита В для создания поливалентной вакцины. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2014; 3 (76): 94 – 103.
52. Perazzo P., Eguibar N., Gonz lez R.H., Nusblat A.D., Cuestas M. Hepatitis B Virus (HBV) and S-Escape Mutants: From the Beginning until Now. JHVRV. 2015; 2 (3): 46.

References

1. Global hepatitis report, 2017. World Health Organization; 2017. Available at: <http://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/> (15.04.2017).

2. World Health Organization. Fact sheet: Hepatitis B. Updated April 2017. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/> (15.04.2017).
3. Pimenov N.N., Vdovin A.V., Komarova S.V., Mamonova N.A., Chulanov V.P., Pokrovsky V.I. Urgency and prospects for the introduction in Russia of a single federal register of patients with viral hepatitis B and C. *Terapevtichesky arkhiv*. [Therapeutic archive]. 2013; 4 – 9 (in Russian).
4. On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2016: State report. Moscow: Rospotrebnadzor; 2017: 220 (in Russian).
5. Romano L., Paladini S., van Damme P., Zanetti A.R. The worldwide impact of vaccination on the control and protection of viral hepatitis B. *Digestive and Liver Disease*. 2011; 43: S2 – S7.
6. Szmuness W., Stevens CE, Zang EA, Harley EJ, Kellner A. A controlled clinical trial of the efficacy of the hepatitis B vaccine (Heptavax B): a final report. *Hepatology*. 1981; 1: 377 – 385.
7. Andr F.E. Overview of a 5-year clinical experience with a yeast-derived hepatitis B vaccine. *Vaccine*. 1990; 8 Suppl: S74 – 8; discussion S79 – 80.
8. van Damme P., Kane M., Meheus A. Integration of hepatitis B vaccination into national immunisation programmes. *Viral Hepatitis Prevention Board*. *BMJ*. 1997; 314: 1033 – 1036.
9. Shulakova N.I., Akimkin V.G., Kisteneva L.B. Immunological effectiveness of mass vaccine prophylaxis against hepatitis B. *Epidemiologia i infektsionnye bolezni*. Aktualnye problemi. [Epidemiology and Infectious Diseases. Topical issues]. 2016; 4: 33 – 36 (in Russian).
10. World Health Organization. Global Health Sector Strategy for Viral Hepatitis for 2016-2021. Available at: <http://www.who.int/hepatitis/strategy2016-2021/ghss-hep/ru/> (20.03.2017) (in Russian).
11. Bancroft W.H., Mundon F.K., Russell P.K. Detection of additional antigenic determinants of hepatitis B antigen. *J. Immunol*. 1972; 109: 842 – 848.
12. Courouce A.M., Drouet J., Muller J.Y. Australia antigen subtypes identification. *Results. Bibl. Haematol*. 1976; 42: 89 – 127.
13. Le Bouvier G.L. The heterogeneity of Australia antigen. *J. Infect. Dis*. 1971; 123: 671 – 675.
14. Velu V., Saravanan S., Nandakumar S., Dhevahi E., Shankar E.M., Murugavel K.G. et al. Transmission of «a» determinant variants of hepatitis B virus in immunized babies born to HBsAg carrier mothers. *Jpn. J. Infect. Dis*. 2008; 61: 73 – 76.
15. Okamoto H., Imai M., Tsuda F., Tanaka T., Miyakawa Y., Mayumi M. Point mutation in the S gene of hepatitis B virus for a d/y or w/r subtype change in two blood donors carrying a surface antigen of compound subtype adw or adw/r. *J. Virol*. 1987; 61: 3030 – 3034.
16. Stirk H.J., Thornton J.M., Howard C.R. A topological model for hepatitis B surface antigen. *Intervirology*. 1992; 33: 148 – 158.
17. Okamoto H., Tsuda F., Sakugawa H., Sastrosoewignjo R.I., Imai M., Miyakawa Y., Mayumi M. Typing hepatitis B virus by homology in nucleotide sequence: comparison of surface antigen subtypes. *J. Gen. Virol*. 1988; 69 (Pt 10): 2575 – 2583.
18. Moriya T., Kuramoto I.K., Yoshizawa H., Holland P.V. Distribution of hepatitis B virus genotypes among American blood donors determined with a PreS2 epitope enzyme-linked immunosorbent assay kit. *J. Clin. Microbiol*. 2002; 40: 877 – 880.
19. Nordor H., Hammes B., Lofdahl S., Courouce A.M., Magnus L.O. Comparison of the amino acid sequences of nine different serotypes of hepatitis B surface antigen and genomic classification of the corresponding hepatitis B virus strains. *J. Gen Virol*. 1992; 73 (Pt 5): 1201 – 1208.
20. Nordor H., Courouce A.M., Magnus L.O. Complete nucleotide sequences of six hepatitis B viral genomes encoding the surface antigen subtypes ayw4, adw4q-, and adr- and their phylogenetic classification. *Arch. Virol*. 1993; 8: 189 – 199.
21. Stuyver L., De G., Van G., Zoulim F., Fried M., Schinazi R.F., Rossau R. A new genotype of hepatitis B virus: complete genome and phylogenetic relatedness. *J. Gen. Virol*. 2000; 81: 67 – 74.
22. Arauz-Ruiz P., Nordor H., Robertson B., Magnus L. Genotype H: a new Amerindian genotype of hepatitis B virus revealed in Central America. *J. Gen. Virol*. 2002; 83: 2059 – 2073.
23. Kidd-Ljunggren K., Miyakawa Y., Kidd A.H. Genetic variability in hepatitis B viruses. *J. Gen. Virol*. 2002; 83: 1267 – 1280.
24. Huy TT, Ngoc T.T., Abe K. New complex recombinant genotype of hepatitis B virus identified in Vietnam. *J. Virol*. 2008; 82: 5657 – 5663.
25. Tatematsu K., Tanaka Y., Kurbanov F., Sugauchi F., Mano S., Maeshiro T. et al. A genetic variant of hepatitis B virus divergent from known human and ape genotypes isolated from a Japanese patient and provisionally assigned to new genotype J. *J. Virol*. 2009; 83: 10538 – 10547.
26. Kramvis A. Genotypes and genetic variability of hepatitis B virus. *Intervirology*. 2014; 57: 141 – 150.
27. Netesov S.V., Kalashnikova T.V., Netesova I.G., Favorov M.O., Swenson P.D. Subtypes of HBsAg of hepatitis B virus in Western Siberia. *Voprosi virusologii*. [Problems of virology]. 2004; 1: 17 – 20.
28. Yarosh LV. The epidemiological characteristics of HBsAg mutants and «hidden» forms of hepatitis B among different population groups. Doctorate of med. sci. diss.. Moscow; 2013 (in Russian).
29. Chulanov V.P. Epidemiological and clinical significance of genetic heterogeneity of hepatitis A and B viruses. PhD of med. sci. diss. Moscow 2013 (in Russian).
30. Cassidy A., Mossman S., Olivieri A., De R., Leroux-Roels G. Hepatitis B vaccine effectiveness in the face of global HBV genotype diversity. *Expert. Rev. Vaccines*. 2011; 10: 1709 – 1715.
31. Hauser P., Voet P., Simoen E., Thomas H.C., Prete J., Wilde M. de, Stephenne J. Immunological properties of recombinant HBsAg produced in yeast. *Postgrad. Med. J*. 1987 63 Suppl 2: 83 – 91.
32. Shokrgozar M.A., Shokri F. Subtype specificity of anti-HBs antibodies produced by human B-cell lines isolated from normal individuals vaccinated with recombinant hepatitis B vaccine. *Vaccine*. 2002; 20: 2215 – 2220.
33. Waters J.A., Brown S.E., Steward M.W., Howard C.R., Thomas H.C. Analysis of the antigenic epitopes of hepatitis B surface antigen involved in the induction of a protective antibody response. *Virus Res*. 1991; 22: 1 – 12.
34. Iwarson S., Tabor E., Thomas H.C., Goodall A., Waters J., Snoy P. et al. Neutralization of hepatitis B virus infectivity by a murine monoclonal antibody: an experimental study in the chimpanzee. *J. Med. Virol*. 1985; 16: 89 – 96.
35. Hamada-Tsutsumi S., Iio E., Watanabe T., Murakami S., Isogawa M., Iijima S., et al. Validation of cross-genotype neutralization by hepatitis B virus-specific monoclonal antibodies by in vitro and in vivo infection. *PLoS One*. 2015; 10: e0118062.
36. Zanetti A.R., Tanzi E., Romano L., Viganò P., Cargnel A., Hojvat S., Zuckerman A.J. Kinetics of antibody response to hepatitis B virus determinants and to recombinant vaccines in Italy. *J. Med. Virol*. 1990; 32: 219 – 224.
37. Cupps T.R., Tibbles J., Hurni W.M., Miller W.J., Ellis R.W., Milich D., Wetter N. *In vitro* T cell immune responses to the preS2 antigen of the hepatitis B virus envelope protein in preS2 + S vaccine recipients. Absence of cross-reactivity of subtypes at a major T cell recognition site. *J. Immunol*. 1993; 151: 3353 – 3360.
38. Zhang P., Yu M.-Y.W., Venable R., Alter H.J., Shih J.W.-K. Neutralization epitope responsible for the hepatitis B virus subtype-specific protection in chimpanzees. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*. 2006; 103: 9214 – 9219.
39. Heijttink R.A., van Bergen P., Melber K., Janowicz Z.A., Osterhaus, A D M E. 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: 2191 – 2196.
40. Koiko R., Sunshine D., Benjamin E.E. Immunology: a study guide: Translation from english. A.V. Kamaeva, A.Yu. Kuznetsova; Ed.: N.B. Silver. Moscow; Publishing Center «Academy»; 2008: 368 (in Russian).
41. Tacke F., Amini-Bavil-Olyaei S., Heim A., Luedde T., Manns M.P., Trautwein C. Acute hepatitis B virus infection by genotype F despite successful vaccination in an immune-competent German patient. *J. Clin. Virol*. 2007; 38: 353 – 357.
42. O'Halloran J.A., Gascun C.F. de, Dunford L., Carr M.J., Connell J., Howard R., et al. Hepatitis B virus vaccine failure resulting in chronic hepatitis B infection. *J. Clin. Virol*. 2011; 52: 151 – 154.
43. Stramer S., Wend U., Candotti D., Foster G., Hollinger F., Dodd R. et al. Nucleic acid testing to detect HBV infection in blood donors. *N. Engl. J. Med*. 2011; 364: 236 – 247.
44. Zheng X., Ye X., Du P., Zeng J., Zhu W., Yang B. et al. High prevalence of anti-hepatitis B core antigen in hepatitis B virus-vaccinated Chinese blood donors suggests insufficient protection but little threat to the blood supply. *Transfusion*. 2015; 55: 890 – 897.
45. Carman W.F., Zanetti A.R., Karayiannis P., Waters J., Manzillo G., Tanzi E. et al. Vaccine-induced escape mutant of hepatitis B virus. *Lancet*. 1990; 336: 325 – 359.
46. Gerlich W.H. Breakthrough of hepatitis B virus escape mutants after vaccination and virus reactivation. *J. Clin. Virol*. 2006; 36 (Suppl 1): S18 – 22.
47. Alavian S.M., Carman W.F., Jazayeri S.M. HBsAg variants: diagnostic-escape and diagnostic dilemma. *J. Clin. Virol*. 2013; 57: 201 – 208.
48. Wu C., Deng W., Deng L., Cao L., Qin B., Li S. et al. Amino acid substitutions at positions 122 and 145 of hepatitis B virus surface antigen (HBsAg) determine the antigenicity and immunogenicity of HBsAg and influence in vivo HBsAg clearance. *J. Virol*. 2012; 86: 4658 – 4669.
49. Bazhenov A.I., El'gort D.A., Fel'dsherova A.A., Budnitskaya P.Z., Nikitina G.I., Khats Yu.S. et al. A comparative evaluation of the activity of naturally-induced anti-HBs or vaccination against various HBsAg variants. *Epidemiologiya i Vaktsinoprofilaktika*. [Epidemiology & Vaccinal Prevention]. 2012; 2 (63): 76 – 81 (in Russian).
50. Bian T., Yan H., Shen L., Wang F., Zhang S., Cao Y. et al. Change in hepatitis B virus large surface antigen variant prevalence 13 years after implementation of a universal vaccination program in China. *J. Virol*. 2013; 87: 12196 – 12206.
51. Stolbikov A.S., Bukin Yu.S., Dzhiyev Yu.P., Zlobin V.I. Bioinformatics search for variants of the -antigenic determinant of protein S of the hepatitis B virus to create a polyvalent vaccine. *Epidemiologiya i Vaktsinoprofilaktika*. [Epidemiology & Vaccinal Prevention]. 2014; 3 (76): 94 – 103 (in Russian).
52. Perazzo P., Eguibar N., Gonz lez R.H., Nusblat A.D., Cuestas M. Hepatitis B Virus (HBV) and S-Escape Mutants: From the Beginning until Now. *JHVRV*. 2015; 2 (3): 46.