

# Вакцины против гепатита В

## Документ по позиции ВОЗ

В соответствии с возложенными на организацию обязанностями предоставлять государствам-членам информацию по вопросам политики в области здравоохранения ВОЗ публикует серию регулярно обновляемых документов с изложением позиции по вакцинам и их комбинациям против болезней, имеющих международное значение для общественного здравоохранения. Эти документы в первую очередь касаются использования вакцин в рамках крупномасштабных программ иммунизации, они обобщают основную информацию о соответствующих болезнях и вакцинах и в заключении излагают текущую позицию ВОЗ относительно их использования в глобальном контексте. Эти документы рассмотрены рядом экспертов в ВОЗ и вне организации, а с 2006 г. их рассмотрение и одобрение осуществляются Стратегической консультативной группой экспертов ВОЗ (СКГЭ) по иммунизации. Документы предназначены, главным образом, для использования национальными работниками общественного здравоохранения и руководителями программ иммунизации. Однако они могут представлять интерес также для международных финансирующих агентств, производителей вакцин, медицинской общественности, научных изданий и населения.

Этот документ заменяет документ по позиции ВОЗ относительно вакцин против гепатита В, опубликованный в Ежегодном эпидемиологическом бюллетене в июле 2004 г. В сносках делаются ссылки на ограниченное число основных документов, их резюме, а более полный список библиографии можно найти на сайте <http://www.who.int/immunization/documents/positionpapers/en/index.html>.

Классификационные таблицы по оценке качества научных данных также там доступны, но на них имеются ссылки и в этом документе по позиции.

## Общие сведения

### Эпидемиология и аспекты организации здравоохранения

Заболевание, вызываемое вирусом гепатита В (ВГВ), широко распространено в мире. По расчетам, более 2-х миллиардов лиц инфицированы этим вирусом в мире. Из них приблизительно 360 миллионов лиц имеют хроническую инфекцию и подвержены риску развития тяжелого заболевания и смертельного исхода, главным образом от цирроза печени или гепатоцеллюлярного рака. Используя математическое моделирование, в 2000 г. было рассчитано ежегодное число смертельных исходов в мире от заболеваний, связанных с ВГВ, оно составляло 600 000<sup>1</sup>. Источником ВГВ является только человек. Вирус передается при нарушении целостности кожных покровов и слизистых оболочек, которые подвергаются воздействию инфицированной крови и других биологических жидкостей, в основном спермы и влагалищных выделений. Инкубационный период в среднем 75 дней, но может варьировать от 30 до 180 дней. Поверхностный антиген ВГВ (HBsAg) может быть обнаружен в сыворотке крови через 30-60 дней после инфицирования и может сохраняться в течение достаточно широко колеблющегося периода времени. Значительная пропорция (7-40%) HBsAg-положительных лиц может также иметь и е-антиген гепатита В (HBeAg), который ассоциируется с высокой инфективностью. До внедрения вакцинации при рождении большинство детей, рождающихся у HBeAg-позитивных матерей, становились хронически больными гепатитом В<sup>2</sup>.

Эндемичность гепатита В оценивается поражённостью HBsAg населения в определенной географической зоне, она значительно варьирует в глобальном контексте: поражённость HBsAg  $\geq 8\%$  типична для высокоэндемичных зон, поражённость в 2-7% считается характерной для среднеэндемичных территорий, тогда как в районах с низкой эндемичностью она менее 2%.

В высокоэндемичных зонах наиболее часто ВГВ распространяется от матери к ребенку при рождении, или от человека к человеку в раннем детстве<sup>1,3,4</sup>. Перинатальная передача или передача в раннем детстве могут также составлять более одной трети среди числа случаев хронической инфекции в районах низкой эндемичности<sup>5</sup>, хотя в таких местах сексуальный путь передачи и использование загрязненных игл, особенно среди потребителей инъекционных наркотиков, являются основными видами передачи инфекции<sup>6</sup>. Для элиминации передачи ВГВ всеобъемлющий подход должен решить проблемы инфекции, приобретенной в перинатальном периоде и в течение раннего детства, а также приобретенной в подростковом периоде и во взрослом возрасте.

Всеобщая иммунизация, начинающаяся при рождении, и другие успешные стратегии по вакцинации против гепатита В привели к значительному снижению передачи ВГВ во многих странах с исторически высокой эндемичностью. Это постепенно приведет к снижению заболеваемости хроническим гепатитом, циррозом печени и гепатоцеллюлярным раком, связанными с ВГВ, которые вызывают большую озабоченность у органов здравоохранения и экономического развития в этих районах. На 2008 г. 177 стран включили, в качестве интегральной части, вакцину против гепатита В в свои национальные программы иммунизации детей грудного возраста и рассчитали, что 69% детской когорты рождения 2008 г. получили 3 дозы вакцины против гепатита В<sup>7</sup>. В 2006 г., когда эти данные все еще были доступны, приблизительно 27% новорожденных в мире получили дозу вакцины против гепатита В при рождении<sup>8</sup>. В последние годы значительное снижение стоимости вакцины в развивающихся странах способствовало ее внедрению в большем количестве стран.

### Возбудитель инфекции и заболевание

ВГВ относится к семейству *Herpesviridae* и имеет двойную оболочку. Вирус реплицируется в гепатоцитах человека и высших приматов, но не размножается в искусственных клеточных культурах. HBsAg представляет собой липопротеин вирусной оболочки, который циркулирует в крови в виде сферических и трубчатых частиц размером 0,2 нм. HBsAg включает нейтрализующий эпитоп, так называемую  $\alpha$ -детерминанту.

Результат инфицирования вирусом гепатита В зависит от возраста и включает бессимптомную инфекцию, острый гепатит В, хронический гепатит, цирроз печени и гепатоцеллюлярный рак. Острый гепатит В встречается приблизительно в 1% случаев при перинатальном заражении, в 10% случаев инфицирования в детстве (в возрасте от 1 до 5 лет) и в 30% случаев инфицирования в более позднем возрасте (старше 5 лет). Из всех случаев острого гепатита 0,1-0,6% приходится на скоротечный гепатит, летальность при скоротечном гепатите составляет приблизительно 70%. Развитие хронической инфекции ВГВ обратно пропорционально возрасту и наблюдается приблизительно у 90% лиц, инфицированных в перинатальном периоде, у 30% лиц, инфицированных в детстве в возрасте до 6 лет, и менее 5% случаев наблюдается среди лиц, инфицированных в зрелом возрасте<sup>9</sup>.

Сопутствующие патологические процессы, включая одновременно протекающую ВИЧ-инфекцию и употребление алкоголя или афлатоксинов, или и того и другого, могут играть важную роль в развитии заболеваний, связанных с гепатитом В. Рассчитано, что 10% из 40 миллионов лиц, инфицированных ВИЧ в мире, одновременно инфицированы ВГВ. Хотя считается, что наличие ВГВ минимально влияет на прогрессирование ВИЧ-инфекции, наличие ВИЧ-инфекции заметно увеличивает риск развития связанных с ВГВ цирроза и гепатоцеллюлярного рака. Недавно проведенный мета-анализ результатов изучения причин общей смертности показал повышенный уровень смертности среди ВИЧ-позитивных лиц благодаря одновременному наличию ВГВ и до, и после внедрения высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ).

15-25% лиц с хроническим гепатитом подвергаются риску преждевременной смерти от связанного с инфекцией ВГВ цирроза печени и гепатоцеллюлярного рака<sup>11</sup>. На основании клинической картины невозможно дифференцировать гепатит В от гепатита, вызванного другим вирусом, и поэтому лабораторное подтверждение диагноза является весьма важным. В серологическом плане острая инфекция ВГВ характеризуется наличием HBsAg и антител класса иммуноглобулина М (IgM) к сердцевинному антигену HBeAg. В течение первоначальной высокоактивной репликационной фазы инфекции больные являются также серопозитивными в отношении HBeAg. Антитела к HBsAg (анти- HBs) определяются через несколько недель и сопровождаются исчезновением HBsAg. Хроническая инфекция характеризуется постоянством (>6 месяцев) наличия HBsAg (при одновременном наличии HBeAg или без него). Постоянство наличия HBsAg является принципиальным маркером риска развития хронического заболевания печени и гепатоцеллюлярного рака в течение жизни. Наличие HBeAg указывает на то, что кровь и биологические жидкости инфицированного лица высококонтагиозны. Ежегодно около 10% случаев хронической инфекции становятся HBeAg-отрицательными и вырабатывают антитела к HBeAg, что свидетельствует о переходе в фазу низкой репликации. Считается, что ежегодно примерно у 1% хронических случаев, не получивших лечение, наблюдается потеря HBsAg.

В настоящее время в индустриально развитых странах по крайней мере 7 лечебных препаратов одобрено для лечения хронической ВГВ инфекции, применение которых показало замедление развития цирроза, снижение заболеваемости гепатоцеллюлярным раком и увеличение продолжительности жизни. Исходы лечения показали значительное улучшение в этой быстро развивающейся области научных исследований. Несколько профессиональных организаций (Американская ассоциация по изучению заболеваний печени<sup>12</sup>, Тихоокеанская ассоциация Азии по изучению печени<sup>13</sup> и Европейская ассоциация по изучению печени<sup>14</sup>) разработали руководство по лечению хронической ВГВ-инфекции. Лечение, однако, не всегда доступно во многих местах с ограниченными ресурсами и осложняется токсичностью компонентов, входящих в препараты, лекарственной устойчивостью, развитием мутантов ВГВ и необходимостью долгосрочного наблюдения за пациентами.

Анти-HBs иммуноглобулина типа G рассматриваются в качестве маркера иммунитета, а иммуноглобулин, содержащий высокие титры анти- HBs, используется для пассивной иммунизации, часто в сочетании с вакциной против гепатита В, немедленно после возникновения высокого риска воздействия вируса. Однако обследование ранее вакцинированных лиц показывает, что, несмотря на низкий или неопределяемый уровень антител через годы после вакцинации, большинство этих лиц по-прежнему защищены от бессимптомной или клинической формы инфекции после воздействия ВГВ. У большинства из этих лиц также наблюдался типичный анамнестический ответ на ревакцинацию, указывая на то, что долговременная защита зависит от памяти Т-клеток (см. ниже Продолжительность защиты и необходимость в бустерных дозах). Тяжесть клинического течения заболевания и освобождение от вируса соответствуют клеточному иммунному ответу на различные вирусные белки.

Иммунная толерантность в отношении вирусных антигенов, приобретенная при рождении, как считается, играет важную роль в стойкости неонатального ВГВ, тогда как иммунные механизмы, обуславливающие хроническое течение инфекции, определены недостаточно. Недавно проведенные научные исследования продемонстрировали связь между определенными аллелями человеческого лейкоцитарного антигена и гаплогруппами и отсутствием ответа в виде появления антител к ВГВ<sup>15</sup>. Генетически связанные между собой факторы хозяина могут иметь важные последствия для выздоровления от инфекции и для эффективности вакцины.

## **Вакцины и вакцинация против гепатита В**

Рекомбинантная вакцина против гепатита В была внедрена в 1986 г. и постепенно заменила плазменную вакцину. Активной субстанцией рекомбинантной вакцины является HBsAg, который получают на дрожжевых клетках или клетках животного происхождения, в которые с помощью плазмид вводится ген HBsAg (или гены HBsAg/пре-HBsAg). Трансформированные таким образом клетки выращиваются в больших сосудах, и получаемый HBsAg самостоятельно собирается в сферические частицы, которые представляют собой высокоиммуногенную детерминанту. Рекомбинантные частицы отличаются от естественных только гликозированием HBsAg. После очистки от клеточных компонентов хозяина добавляются квасцы (а в некоторых случаях тиомерсал). Новая рекомбинантная вакцина против гепатита В, которую намереваются использовать среди взрослых больных с почечной недостаточностью, содержит квасцы и липид А в качестве адьювантов<sup>16</sup>.

Моновалентная вакцина против гепатита В должна храниться и транспортироваться при температуре 2-8°C, необходимо избегать замораживания, так как замораживание вызывает отделение антигена от квасцов. Хотя вакцины выдерживают воздействие температуры до 45°C в течение недели и температуры до 37°C в течение месяца без каких-либо изменений в их

иммуногенности или реактогенности, необходимо минимизировать возможности влияния на нее температур окружающей среды. Принимая во внимание различия в процессе производства, количество белка HBsAg на дозу вакцины, которая индуцирует защитный иммунный ответ, у разных вакцин различное (от 10 до 40 мкг на дозу для взрослого).

Вакцина против гепатита В имеется в виде моновакцины или в комбинации с другими вакцинами, включая АКДС, вакцину против гемофильной b инфекции, против гепатита А и инактивированную вакцину против полиомиелита. Иммунные ответы и безопасность этих комбинаций сравнимы с таковыми в случае введения этих вакцин отдельно<sup>17,18,19</sup>. В случае иммунизации против ВГВ при рождении только моновакцина должна использоваться. Вакцины против гепатита В, доступные на международном рынке, иммунологически считаются сравнимыми и могут заменять друг друга.

#### Иммуногенность, клиническая действенность и эффективность

Защитная действенность вакцинации против гепатита В связана с индуцированием анти-HBs антител, но также включает стимулирование памяти Т-клеток. Уровень анти-HBs, равный 10 мМЕ на мл, определяемый через 1-3 месяца после введения последней дозы первичного курса прививок, рассматривается в качестве надежного маркера защиты против инфекции<sup>20</sup>. Первичный курс в виде 3 доз вакцины индуцирует защитный уровень антител у более 95% здоровых младенцев, детей и молодых взрослых лиц<sup>15,21,22,23</sup>. В возрасте старше 40 лет защитный уровень антител постепенно снижается<sup>24</sup>. Среди лиц, которые не ответили на первичный курс из 3 доз вакцины появлением уровня анти-HBs, равного 10 мМЕ на мл или выше, почти все соответственно ответили на курс ревакцинации, состоящий из 3 доз препарата<sup>25</sup>.

Недавно проведенный мета-анализ результатов рандомизированных контролируемых испытаний вакцины против гепатита В, вводимой при рождении, показал, что иммунизированные младенцы, рожденные инфицированными матерями, в 3,5 раза реже становятся инфицированными ВГВ (относительный риск 0,28; 95% доверительный интервал 0,20-0,40)<sup>20</sup>. Вакцина также эффективна в отношении снижения заболеваемости гепатоцеллюлярным раком и смертности от него<sup>27,28</sup>.

Задержка введения дозы вакцины при рождении приводит к повышению риска инфицирования ВГВ. Одно исследование показало, что среди детей, рожденных HBsAg-положительными матерями, риск развития инфекции значительно возрастает, если первая доза вакцины против гепатита В вводилась через 7 дней, по сравнению с теми младенцами, которые получали дозу в 1-3-й дни после рождения (отношение шансов -8,6)<sup>29,30</sup>.

#### Доза вакцины и ее введение

Рекомендуемая доза варьирует в зависимости от препарата и возраста вакцинируемого. В общих чертах, дозой для младенцев и детей (в возрасте  $\leq 15$  лет) является половина дозы для взрослого. Вакцина вводится внутримышечно в переднелатеральную часть бедра (младенцам и детям в возрасте до 2 лет) или в дельтовидную мышцу (детям старшего возраста и взрослым). Введение в ягодицу не рекомендуется, так как этот путь введения связывают с пониженным уровнем защитных антител и повреждением седалищного нерва. Вакцина против гепатита В не влияет на иммунный ответ на другие вакцины, и наоборот. Таким образом, доза вакцины против гепатита В может быть введена при рождении вместе с вакциной БЦЖ, предпочтительно в пределах 24 часов после рождения. Однако, если это не касается комбинированной вакцины, вакцина против гепатита В и другие вакцины должны вводиться в разные места в случае проведения этих прививок во время одного и того же визита в соответствующее медицинское учреждение.

#### Календари прививок

Существует множество вариантов включения вакцины против гепатита В в национальные программы иммунизации, и выбор календаря прививок, в основном, зависит от программных особенностей. Поскольку перинатальная и постнатальная передача является важной причиной развития хронической инфекции, первая доза вакцины против гепатита В должна вводиться как можно раньше ( $< 24$  часа) после рождения, даже в странах с низкой эндемией. После этой дозы вводятся 2 и 3 дозы вакцины с минимальным 4-недельным интервалом. Более продолжительный интервал может повысить окончательный уровень титров анти-HBs, но не уровень сероконверсии.

Первичный курс прививок против гепатита В обычно состоит из 3-х доз вакцины (1 доза моновалентной вакцины при рождении и затем 2 дозы моновалентной или комбинированной вакцины). Однако могут вводиться по программным причинам и 4 дозы (например, 1 доза моновалентной вакцины при рождении и затем 3 дозы моновалентной или комбинированной вакцины) в соответствии с календарем национальных программ плановой иммунизации. Для детей более старшего возраста и взрослых используется 3-дозовый курс прививок с соответствующими интервалами.

Своевременно введенная доза вакцины при рождении, т.е. в пределах 24 часов после рождения, должна рассматриваться в качестве меры оценки всех программ иммунизации. При улучшенном мониторинге введения дозы вакцины в пределах 24 часов после рождения, которые считаются дозами, введенными при рождении, должны дифференцироваться от первых доз, введенных позднее. Когда последующие дозы вакцины против гепатита В вводятся в виде комбинаций с другими антигенами (часто называемыми Комби 1, Комби 2 и Комби 3), Комби 3 будет содержать 4-ю дозу вакцины против гепатита В.

Для обеспечения получения всеми младенцами дозы вакцины против гепатита В в пределах 24 часов после рождения необходимо предпринять в рамках программы специфические меры. Увеличение числа младенцев, рождающихся в медицинских учреждениях или в присутствии обученного медицинского персонала, улучшило бы охват первой дозой вакцины при рождении. Важно обеспечение координации работы служб иммунизации и охраны материнства с тем, чтобы вакцина была в наличии в месте родоразрешения или введена немедленно после рождения. Расширение систем вакцинопрофилактики и новых подходов по проведению вакцинации на выезде, что позволяет делать прививки при рождении на дому<sup>31</sup>, обеспечит наличие вакцины против гепатита В там, где рождение ребенка имеет место. Усилия по разработке новой теплостойкой и

устойчивой к замораживанию вакцины против гепатита В будет способствовать осуществлению выше упомянутых попыток. Кроме того, необходимы усилия по укреплению здоровья в отношении родителей и обучению персонала, занимающегося вакцинацией, с целью повышения осведомленности о важности введения вакцины против гепатита В в пределах 24 часов после рождения<sup>32</sup>.

Данные по иммуногенности вакцины дают основание полагать, что в любой возрастной группе перерыв в схеме вакцинации не требует возобновления всего курса прививок. Если первичный курс прерван после первой дозы, вторая доза должна быть введена как можно раньше, а интервал между 2 и 3 дозами должен быть минимум 4 недели; если задержано введение только 3-й дозы, она должна быть введена как можно раньше<sup>33</sup>.

Недоношенные дети должны быть вакцинированы при рождении и впоследствии должны прививаться в соответствии с национальным календарем прививок против гепатита В. Однако, если вес ребенка при рождении < 2000 г, то доза вакцины для введения при рождении не должна учитываться в рамках первичного курса прививок, и необходимо ввести еще 3 дополнительные дозы в соответствии с календарем прививок.

#### Стратегии наверстывающей иммунизации

В странах со средней и низкой эндемичностью значительное бремя болезни может быть обусловлено острым и хроническим заболеванием детей более старшего возраста, подростков и взрослых, многие из которых родились до внедрения плановой вакцинации. В этих странах осуществление плановой иммунизации младенцев приведет к созданию широкого коллективного иммунитета и, в конечном счете, к предотвращению передачи ВГВ среди всех возрастных групп. Однако ограниченные во времени стратегии наверстывающей иммунизации, нацеленные на непривитых лиц более старших групп населения, могут быть необходимы для ускорения создания коллективного иммунитета и более быстрого снижения заболеваемости острым гепатитом В.

Возможные целевые группы для наверстывающей иммунизации включают когорты определенных возрастных групп (например, подростки раннего возраста) и лиц, обладающих факторами риска в отношении инфицирования ВГВ. Учреждение эпиднадзора за острым гепатитом В и проведение серологических исследований для определения пораженности могут способствовать определению групп риска в плане приобретения инфекции (например, медицинские работники<sup>34</sup>, путешественники в места, где гепатит В распространен<sup>35</sup>, потребители инъекционных наркотиков, мужчины, предпочитающие секс с мужчинами, лица, ведущие беспорядочную половую жизнь). Вакцинация и другие усилия по профилактике могут быть нацелены на эти группы населения.

Обязательная вакцинация против гепатита В детей при поступлении в школу и высшие учебные заведения осуществляется в некоторых местах и привела к быстрому принятию на вооружение вакцинацию против ВГВ детей школьного возраста и подростков всех групп населения. Аналогично политика обязательной или желательной вакцинации против гепатита В по месту работы может привести к высокому охвату прививками среди медицинских работников и других групп, подверженных риску в результате профессиональной работы.

Доступность и использование бесплатной или дешевой вакцины, а также инструкции, рекомендуемые предлагать вакцину в местах, где большая часть клиентов, вероятно, относится к группе высокого риска инфицирования (например, в клиниках, занимающихся лечением ИППП, в центрах лечения потребителей инъекционных наркотиков и центрах и службах, занимающихся мужчинами, предпочитающими секс с мужчинами), исключили бы многие барьеры для защиты этих групп риска от инфицирования ВГВ.

#### Продолжительность защиты и необходимость в бустерных дозах

Чем выше пик концентрации анти-НВs после иммунизации, тем продолжительнее время, обычно идущее на снижение антител до уровней  $\leq 10$  мМЕ на мл<sup>23</sup>. Определенное число долгосрочных исследований, проведенных разными эпидемиологическими структурами, подтвердили, что статус носителя НВsAg или клинического больного гепатитом В редко наблюдается среди успешно вакцинированных лиц, даже когда концентрация анти-НВs падает до уровня  $\leq 10$  мМЕ на мл<sup>20,36,37</sup>. Даже отсутствие анамнестического ответа на бустерную вакцинацию необязательно означает восприимчивость таких лиц к ВГВ. Исследование, проведенное в Китае, провинции Тайвань, показало, что иммунизация остается высокоэффективной в отношении снижения уровня НВsAg-позитивности в течение 15-18 лет после 4-дозового курса вакцинации младенцев, несмотря на то, что 63,0% привитых не имеют защитных анти-НВs, а анти-НВs остаются неопределяемыми у 28,7% (158/151) участников исследования после бустерной дозы. Рандомизированное контролируемое исследование в Гамбии также показало, что вакцинация, проведенная в течение раннего детства, может создать долго продолжающуюся защиту от носительства НВsAg, несмотря на факт, что через 15 лет после вакцинации чуть меньше половины привитых имели определяемые титры анти-НВs антител<sup>40</sup>. Более того, наблюдательные исследования показали эффективность первичного курса вакцинации против гепатита В в предотвращении возникновения инфекции в течение 22 лет после вакцинации, проведенной в младенчестве<sup>41</sup>. Хотя знания о продолжительности защиты против инфицирования и заболевания после вакцинации против гепатита В все еще неполные, включая знания о потенциальной роли субклинической естественной бустерной инфекции, нет убедительных доказательств для рекомендации внедрения в практику бустерной дозы вакцины против гепатита В в рамках программ плановой иммунизации.

#### Вакцинация против гепатита В лиц с ослабленным иммунитетом

Некоторые младенцы, родившиеся недоношенными с пониженным весом (< 2000 г), могут не реагировать адекватно на вакцинацию при рождении<sup>42</sup>. Однако к месячному возрасту недоношенные младенцы, независимо от их первоначального веса или внутриутробного возраста на время родов, вероятно, отвечают вполне адекватно<sup>43</sup>.

Состояния, связанные с подавлением иммунитета, включая прогрессирующую ВИЧ-инфекцию, хроническую почечную недостаточность, хронические заболевания печени, заболевания брюшной полости и диабет, связывают со снижением иммуногенности, которая следует после введения вакцины. У ВИЧ-позитивных лиц такие факторы, как вирусная нагрузка, число клеток CD<sub>4</sub>, пол, возраст, тип и продолжительность ВААРТ и характер заболевания СПИДом, влияют на иммунологический ответ на вакцинацию против гепатита В. Для получения адекватной защиты важно вакцинировать ВИЧ-позитивных лиц как можно раньше. В более прогрессирующей стадии заболевания повышение дозы рекомбинантного HBsAg с 10 мкг до 40 мкг не улучшало уровня сероконверсии анти-HBs<sup>44</sup>.

Больные, страдающие хронической почечной недостаточностью, относятся к группе особого риска инфицирования ВГВ. В некоторых случаях таким пациентам вводилось более 3-х доз вакцины или большие дозы вакцины, или делалось то и другое. Два мета-анализа не продемонстрировали каких-либо отличий защитной эффективности вакцины у лиц, получивших вакцинацию по схеме, предусматривающей введение 3-х доз, по сравнению с теми, кто получил прививки по более интенсивной схеме, хотя с возрастом наблюдался более ослабленный иммунологический ответ<sup>44</sup>. Рекомбинантная вакцина против гепатита В, предназначенная для взрослых лиц с почечной недостаточностью, более реактогенна, но вызывает более ранний, высокий и более продолжительный ответ в виде появления антител, чем соответствующий курс, состоящий из 4-х двойных доз стандартной вакцины против гепатита В<sup>46</sup>.

#### Противопоказания

Вакцина против гепатита В противопоказана только тем, у кого ранее наблюдались аллергические реакции на какой-либо компонент вакцины. Ни беременность, ни лактация не являются противопоказанием для использования этой вакцины. Как недоношенные младенцы, так и ВИЧ-позитивные лица могут получать эти прививки.

#### Тестирование до и после вакцинации

Серологическое тестирование до вакцинации не рекомендуется в качестве рутинного обследования. Однако при наличии лабораторных возможностей, и где такое обследование считается экономически эффективным, серологический скрининг может привести к снижению числа ненужных прививок лицам, уже иммунным в отношении ВГВ, и предоставлению лицам с хроническим гепатитом В возможности для лечения и ухода. Тестирование до вакцинации может быть проведено одним исследованием (на анти-HBs) или несколькими (например, на анти-HBs и HBsAg). Когда используется один тест, выбор падает на тест на анти-HBs, так как определяет всех лиц, перенесших заражение ВГВ, включая тех, у которых имеет место и хроническая инфекция. Если тестирование на анти-HBs до вакцинации проводится с целью определения иммунитета после возможного предыдущего инфицирования, тогда тестирование на HBsAg должно быть также проведено для выявления лиц с хронической инфекцией. Независимо от показаний для серологического тестирования, выявленные инфицированные ВГВ лица должны быть защищены от дискриминации и осуждения.

Нет необходимости в плановой проверке на наличие иммунитета у лиц после вакцинации, но это рекомендуется делать для лиц группы высокого риска, последующее ведение которых зависит от знания их иммунного статуса. Следующие группы должны рассматриваться для тестирования после вакцинации: (1) лица, которые могут быть инфицированы по роду своей деятельности; (2) младенцы, родившиеся от HBsAg-позитивных матерей; (3) хронические больные, пользующиеся гемодиализом, лица с ВИЧ-инфекцией и другие лица с ослабленным иммунитетом; и (4) сексуальные партнеры или партнеры по использованию шприцев для инъекций лиц, которые HBsAg-позитивные. Тестирование должно проводиться через 1-2 месяца после введения последней дозы вакцины с использованием метода, позволяющего определить защитную концентрацию анти-HBs ( $\geq 10$  мМЕ на мл).

Европейская консенсусная группа по иммунитету против гепатита В рекомендует, что лица с ослабленным иммунитетом должны ежегодно проходить оценку концентрации их анти-HBs<sup>47</sup>. Те лица, у которых выявлена концентрация анти-HBs  $< 10$  мМЕ на мл после первичного курса прививок, должны быть ревакцинированы. Введение 3-х дополнительных доз вакцины и через 1-2 месяца после последней дозы проведение тестирования на анти-HBs обычно более практично, чем серологическое тестирование после одной или более доз вакцины. Лица, которые не отвечают реакцию на ревакцинацию, должны пройти тестирование на HBsAg.

Для лиц, которые были вакцинированы ранее, или прививочный анамнез которых неизвестен, интерпретация результатов их проверки на наличие анти-HBs может быть проблематичным, так как они могут оставаться защищенными, даже когда концентрация анти-HBs становится более не определяемой. Положительные результаты тестирования на анти-HBs, наблюдаемые у лиц, не завершивших полный курс вакцинации, могут не означать, что они приобрели долгосрочную защиту против инфекции<sup>48</sup>.

#### Вакциноассоциированные побочные проявления

Побочные проявления после иммунизации против гепатита В наблюдаются редко и обычно в легкой форме. В контролируемых с использованием плацебо исследованиях, за исключением местных болевых ощущений, такие проявления, как миалгия и преходящее повышение температуры, наблюдались не чаще, чем в группе плацебо (менее 10% среди детей и у 30% взрослых). Несмотря на многочисленные долгосрочные исследования, не получено фактов появления серьезных побочных реакций, которые были бы связаны с вакцинацией против гепатита В. Сообщения об анафилактических реакциях весьма редки. Имеющиеся данные не указывают на причинную связь между вакциной против гепатита В и синдромом Гийена-Барре или демиелинизирующими расстройствами, включая рассеянный склероз. Также отсутствуют какие-либо эпидемиологические данные, указывающие на причинную связь вакцины и синдрома хронической утомляемости, артритом, аутоиммунными расстройствами, астмой, синдромом внезапной смерти младенцев или диабетом<sup>49,50,51</sup>. Глобальный консультативный комитет ВОЗ по безопасности вакцин (ГККБВ) подтвердил превосходную характеристику безопасности вакцины против гепатита В<sup>52</sup>.

## Экономическая эффективность вакцинации против гепатита В

Изучение экономической эффективности показало, что вакцинация новорожденных младенцев против гепатита В экономически эффективна в странах с низкой, средней и высокой пораженностью<sup>53,5</sup>. Недавно проведенные исследования в Гамбии показали, что без сравнения с другими вмешательствами вакцинация против гепатита В стоила бы 28 долл.США на DALY (годы жизни, скорректированные на инвалидность), с точки зрения общественных перспектив<sup>54</sup>, или 47 долл.США на DALY, с точки зрения перспектив плательщика. Сравнимые результаты были получены в Мозамбике<sup>55</sup>. В нескольких географических зонах с очень низкой эндемичностью экономические данные, которые дали бы возможность сделать рациональный выбор между селективной и общей плановой иммунизацией, остаются неубедительными, но они базируются на высокой стоимости вакцины конца 1990 гг.<sup>56</sup> Существуют данные, дающие право полагать, что плановая вакцинация взрослых лиц высокого риска в таких местах, как тюрьмы, медицинские учреждения для лечения ИППП, центры для лечения наркоманов и программы по обмену шприцев, может привести к экономии средств<sup>57</sup>.

## Пассивная иммунизация против гепатита В

Временный иммунитет может быть получен путем введения иммуноглобулина гепатита В (ИГГВ) в качестве профилактической меры после контакта с вирусом. Профилактическое его использование в сочетании с вакцинацией против гепатита В (которая является активной иммунизацией) может принести пользу для: (1) новорожденных младенцев, чьи матери HBsAg-позитивны, особенно если они сами тоже HBsAg-позитивны; (2) лиц, имевших чрезкожный или чрезмукозный контакт с HBsAg-позитивной кровью или биологическими жидкостями организма; (3) лиц, имевших половой контакт с HBsAg-позитивным партнером; и (4) пациентов для защиты от повторного заражения ВГВ после пересадки печени.

Как правило, ИГГВ должен использоваться как дополнение к вакцине против гепатита В. Похоже, ИГГВ не подавляет формирование анти-HBs после одновременного введения ИГГВ и вакцины против гепатита В<sup>2</sup>. В действительности была продемонстрирована повышенная защита у новорожденных, иммунизированных вакциной против гепатита В и ИГГВ в сравнении с таковой при введении только вакцины<sup>26</sup>.

У нормальных новорожденных, родившихся от HBsAg-позитивных, но HBeAg-негативных матерей, защита против инфекции, приобретенной в перинатальный период, достигаемая немедленной после рождения (в пределах 24 часов) вакцинацией против гепатита В, улучшается незначительно в случае дополнительного использования ИГГВ. Кроме того, принимая во внимание проблемы, связанные со снабжением, безопасностью и стоимостью, использование ИГГВ затруднено в большинстве случаев<sup>59</sup>.

## Позиция ВОЗ по вакцине против гепатита В

Все дети младенческого возраста должны получить свою первую дозу вакцины против гепатита В как можно раньше после рождения, предпочтительно в пределах первых 24 часов жизни. В странах с высокой эндемичностью, где ВГВ передается, в основном, от матери ребенку при рождении или от одного ребенка другому в раннем детстве, первая прививка против гепатита В при рождении особенно важна, но даже в странах со средней и низкой эндемичностью значимая пропорция хронической инфекции приобретается в результате ранней передачи.

Введение вакцины против гепатита В в пределах 24 часов после рождения должно быть показателем работы всех программ иммунизации, и системы отчетности и мониторинга должны быть укреплены с целью улучшения качества данных о дозах вакцины, вводимой при рождении. Национальные стратегии по предотвращению перинатальной передачи должны включать предоставление вакцины против гепатита В при рождении и обеспечение высокого охвата прививками при рождении путем комбинации укрепленной службы по охране здоровья матери и ребенка с наличием опытного медицинского работника для проведения вакцинации и нового подхода по проведению вакцинации на выезде для прививок детей, родившихся в домашних условиях.

Доза вакцины, введенная при рождении, должна сопровождаться для завершения первичного курса вакцинации введением 2-й и 3-й доз. В большинстве случаев считается наиболее приемлемым один из двух вариантов: (1) календарь прививок против гепатита В, предусматривающий введение 3-х доз вакцины при введении первой дозы (моновалентной вакцины) при рождении, а 2-й и 3-й доз (моновалентной или комбинированной вакцины), вводимых во время, когда вводятся 1-я и 3-я дозы АКДС; или (2) календарь, предусматривающий введение 4-х доз вакцины при введении первой дозы (моновалентной вакцины) при рождении с последующим введением 3-х доз моновалентной или комбинированной вакцины, которые обычно вводятся младенцам с другими плановыми прививками. Этот подход может быть несколько более дорогостоящим, но, с программной точки зрения, он проще, чем 3-дозовый календарь, и не приводит к недопривитости тех, кто не имеет доступа к получению прививки при рождении.

Нет оснований для проведения бустерной вакцинации против гепатита В в рамках программ плановой иммунизации.

Наверстывающая вакцинация должна рассматриваться для когорт детей с низким уровнем охвата прививками, как путь увеличения числа защищенных детей. Приоритет должен быть отдан более младшим возрастным группам, поскольку риск развития хронической инфекции наибольший в этих когортах. Наверстывающая иммунизация – это ограниченная во времени возможность профилактики, и она должна рассматриваться на основе существующей приоритизации этих видов деятельности.

Необходимость проведения наверстывающей вакцинации для более старших возрастных групп населения, включая подростков и лиц зрелого возраста, определяется эпидемиологическими особенностями гепатита В в стране и, в особенности, относительной важностью снижения уровня острых заболеваний, связанных с ВГВ. В странах с высокой эндемичностью широкомасштабная вакцинация младенцев и детей младшего возраста быстро снижает заболеваемость и передачу ВГВ. В такой ситуации наверстывающая вакцинация более старших детей и взрослых менее важна, и более целесообразно ее рассматривать

после того, как программа плановой иммунизации младенцев создана, и высокий уровень охвата прививками против гепатита В среди младенцев и детей раннего возраста достигнут.

В странах со средней или низкой эндемичностью относительно большая часть бремени болезни обусловлена острыми заболеваниями, связанными с ВГВ-инфекцией, приобретенной детьми более старшего возраста, подростками и взрослыми. В таких эпидемиологических условиях стратегии наверстывающей иммунизации, нацеленные на подростков, могут рассматриваться в качестве дополнения к плановой иммунизации младенцев. Возможными дополнительными целевыми группами для наверстывающей иммунизации являются лица, имеющие факторы риска для заражения ВГВ, такие как необходимость в частом получении цельной крови или продуктов крови, диализа, реципиенты пересадки органов, лица, работающие в тюрьмах, потребители инъекционных наркотиков, лица, имеющие бытовые и сексуальные контакты с хроническими больными гепатитом В, лица, ведущие беспорядочную половую жизнь, а также медицинские работники и другие лица, которые могут иметь контакты с цельной кровью или ее продуктами в процессе выполнения своих профессиональных обязанностей. Кроме того, путешественники, не завершившие полный курс прививок против гепатита В, должны получить вакцину до отъезда в эндемичные зоны.

Мировой опыт использования вакцины против гепатита В и обширные обзоры, выполненные независимыми экспертными комитетами, такими как ГККБВ, подтверждают превосходную характеристику вакцины относительно ее безопасности. Однако, как и в случае со всеми вакцинами, чрезвычайно важно продолжать мониторинг безопасности вакцин.

ВОЗ настоятельно рекомендует всем регионам и странам разработать цели по борьбе с гепатитом В, соответствующие их эпидемиологической ситуации. Цели по борьбе с гепатитом необходимы для народов или подгрупп населения территорий со средней или высокой эндемичностью. Оценка процесса достижения этих целей должна быть сконцентрирована на показателях уровней охвата прививкой при рождении и охвата 3-мя дозами вакцины. Оценка результатов является решающей в достижении поставленных целей. Серологические выборочные обследования целевых групп населения будут служить в качестве метода измерения влияния иммунизации и достижения целей по борьбе с инфекцией; это должно сопровождаться эпиднадзором за острыми формами заболевания и сбором данных по заболеваемости. **N**

- 
- 1 Goldstein ST et al. A mathematical model to estimate global hepatitis B disease burden and vaccination impact. *International Journal of Epidemiology*, 2005, 34:1329–1339.
  - 2 Beasley RP et al. Prevention of perinatally transmitted hepatitis B virus infections with hepatitis B immune globulin and hepatitis B vaccine. *Lancet*, 1983, 2:1099–1102.
  - 3 Wong VC et al. Prevention of the HBsAg carrier state in newborn infants of mothers who are chronic carriers of HBsAg and HBeAg by administration of hepatitis-B vaccine and hepatitis-B immunoglobulin. Double-blind randomised placebo-controlled study. *Lancet*, 1984, 1:921–926.
  - 4 de la Hoz F et al. Eight years of hepatitis B vaccination in Colombia with a recombinant vaccine: factors influencing hepatitis B virus infection and effectiveness. *International Journal of Infectious Diseases*, 2008, 12:183–189.
  - 5 Margolis HS et al. Prevention of hepatitis B virus transmission by immunization. An economic analysis of current recommendations. *Journal of the American Medical Association*, 1995, 274:1201–1208.
  - 6 Goldstein ST et al. Incidence and risk factors for acute hepatitis B in the United States, 1982–1998: implications for vaccination programs. *Journal of Infectious Diseases*, 2002, 185:713–719.
- 
- 7 See WHO/IVB 2008 database at [http://www.who.int/immunization\\_monitoring/data/year\\_vaccine\\_introduction.xls](http://www.who.int/immunization_monitoring/data/year_vaccine_introduction.xls) and Global and regional immunization profile. Geneva, World Health Organization, Vaccine-preventable diseases monitoring system, 2009 ([http://www.who.int/immunization\\_monitoring/en/globalsummary/GS\\_GLOProfile.pdf](http://www.who.int/immunization_monitoring/en/globalsummary/GS_GLOProfile.pdf), accessed September 2009).
  - 8 Dumolard L et al. Implementation of newborn hepatitis B vaccination – worldwide, 2006. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2008, 57:1249–1252.
  - 9 Hyams KC. Risks of chronicity following acute hepatitis B virus infection: a review. *Clinical Infectious Diseases*, 1995, 20:992–1000.
  - 10 Nikolopoulos GK et al. Impact of hepatitis B virus infection on the progression of AIDS and mortality in HIV-infected individuals: a cohort study and meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases*, 2009, 48:1763–1771.
- 
- 11 Beasley RP, Hwang LY. Overview of the epidemiology of hepatocellular carcinoma. In: Hollinger FB, Lemon SM, Margolis HS, eds. *Viral hepatitis and liver disease. Proceedings of the 1990 International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease: contemporary issues and future prospects*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1991:532–535.
  - 12 Lok AS, McMahon BJ. AASLD practice guidelines. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology*, 2009, 50:1–36.
  - 13 Liaw YF et al. APASL guidelines for HBV management. *Hepatology International*, 2008, 2:263–283.
  - 14 EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B. *Journal of Hepatology*, 2009, 50:227–242.
- 
- 15 Amirzargar AA et al. HLA-DRB1, DQA1 and DQB1 alleles and haplotypes frequencies in Iranian healthy adult responders and non-responders to recombinant hepatitis B vaccine. *Iranian Journal of Immunology*, 2008, 5:92–99.
  - 16 Beran J. Safety and immunogenicity of a new hepatitis B vaccine for the protection of patients with renal insufficiency including pre-haemodialysis and haemodialysis patients. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 2008, 8:235–247.
- 
- 17 Bavdekar SB et al. Immunogenicity and safety of combined diphtheria tetanus whole cell pertussis hepatitis B/Haemophilus influenzae type b vaccine in Indian infants. *Indian Paediatrics*, 2007, 44:505–510.
  - 18 Pichichero ME et al. Immunogenicity and safety of a combination diphtheria, tetanus toxoid, acellular pertussis, hepatitis B, and inactivated poliovirus vaccine coadministered with a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine and a Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine. *Journal of Pediatrics*, 2007, 151:43–49, e1–2.
  - 19 Heining U et al. Booster immunization with a hexavalent diphtheria, tetanus, acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliovirus vaccine and Haemophilus influenzae type b conjugate combination vaccine in the second year of life: safety, immunogenicity and persistence of antibody responses. *Vaccine*, 2007, 25:1055–1063.
  - 20 Jack AD et al. What level of hepatitis B antibody is protective? *Journal of Infectious Diseases*, 1999, 179:489–492.
  - 21 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.
  - 22 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.
  - 23 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.
  - 24 Averhoff F et al. Immunogenicity of hepatitis B vaccines. Implications for persons at occupational risk of hepatitis B virus infection. *American Journal of Preventive Medicine*, 1998, 15:1–8.
  - 25 Tan KL et al. Immunogenicity of recombinant yeast-derived hepatitis B vaccine in nonresponders to perinatal immunization. *Journal of the American Medical Association*, 1994, 271:859–861.
  - 26 Lee C et al. Hepatitis B immunisation for newborn infants of hepatitis B surface antigen-positive mothers. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2006,(2):CD004790.
- 
- 27 Chang MH et al. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. Taiwan Childhood Hepatoma Study Group. *New England Journal of Medicine*, 1997, 336:1855–1859.
  - 28 Grading table 1 with key references. Conclusions: (i) moderate-quality evidence to support effectiveness of hepatitis B vaccine given within 24 hours of birth to prevent hepatitis B infection; (ii) low-quality evidence to support effectiveness of hepatitis B vaccine given within 24 hours of birth to prevent incidence of hepatocellular carcinoma; (iii) low-quality evidence to support effectiveness of hepatitis B vaccine given within 24 hours of birth to prevent mortality from HCC.

For additional information, see: [http://www.who.int/immunization/hepb\\_grad\\_24hours.pdf](http://www.who.int/immunization/hepb_grad_24hours.pdf)

- <sup>29</sup> Marion SA et al. Long-term follow-up of hepatitis B vaccine in infants of carrier mothers. *American Journal of Epidemiology*, 1994, 140:734–746.
- <sup>30</sup> Grading table II with key references. Conclusion: (i) moderate-quality evidence to support effectiveness of hepatitis B vaccine given within 7 days of birth to prevent HBV infection; (ii) moderate-quality evidence to support effectiveness of hepatitis B vaccine given within 7 days of birth to prevent chronic HBV infection. For additional information, see: [http://www.who.int/immunization/hepb\\_grad\\_7days.pdf](http://www.who.int/immunization/hepb_grad_7days.pdf)
- 
- <sup>31</sup> Dumolard L et al. Implementation of newborn hepatitis B vaccination – worldwide, 2006. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2008, 57:1249–1252.
- <sup>32</sup> Levin CE et al. The costs of home delivery of a birth dose of hepatitis B vaccine in a prefilled syringe in Indonesia. *Bulletin of the World Health Organization*, 2005, 83:456–461.
- <sup>33</sup> Mangione R et al. Delayed third hepatitis B vaccine dose and immune response. *Lancet*, 1995, 345: 1111–1112.
- 
- <sup>34</sup> Workers' health: global plan of action. Sixtieth World Health Assembly, 2007 ([http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/WHA60/A60\\_R26-en.pdf](http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA60/A60_R26-en.pdf), accessed September 2009) (WHA60/A60\_R26).
- <sup>35</sup> Vaccine-preventable diseases and vaccines. In: International travel and health. Geneva, WHO, 2009:106–107 (available at <http://www.who.int/ith/ITH2009Chapter6.pdf>).
- 
- <sup>36</sup> Banatvala JE, Van Damme P. Hepatitis B vaccine—do we need boosters? *Journal of Viral Hepatitis*, 2003, 10:1–6.
- <sup>37</sup> Yuen MF et al. 18-year follow-up study of a prospective randomized trial of hepatitis B vaccinations without booster doses in children. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2004, 2:941–945.
- <sup>38</sup> Hammit LL et al. Hepatitis B immunity in children vaccinated with recombinant hepatitis B vaccine beginning at birth: a follow-up study at 15 years. *Vaccine*, 2007, 25:6958–6964.
- <sup>39</sup> 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.
- <sup>40</sup> 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.
- <sup>41</sup> Grading table III with key references. Conclusion: (i) high-quality evidence to support effectiveness of a primary series of hepatitis B vaccine to prevent any HBV infection at 15 years post-vaccination of infants; (ii) high-quality evidence to support effectiveness of a primary series of hepatitis B vaccine to prevent chronic HBV infection at 15 years post-vaccination of infants; (iii) low-quality evidence to support effectiveness of a primary series of hepatitis B vaccine to prevent HBV infection at up to 22 years post-vaccination of infants. For additional information, see: [http://www.who.int/immunization/hepb\\_grad\\_duration.pdf](http://www.who.int/immunization/hepb_grad_duration.pdf)
- <sup>42</sup> Losonsky GA et al. Hepatitis B vaccination of premature infants: a reassessment of current recommendations for delayed immunization. *Paediatrics*, 1999, 103:E14.
- <sup>43</sup> Saari TN. Immunization of preterm and low birth weight infants. *Pediatrics*, 2003, 112:193–198. (American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases).
- 
- <sup>44</sup> Cornejo-Juárez P et al. Randomized controlled trial of hepatitis B virus vaccine in HIV-1-infected patients comparing two different doses. *AIDS Research and Therapy*, 2006, 3:9.
- <sup>45</sup> Schroth RJ et al. Hepatitis B vaccination for patients with chronic renal failure. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2004, (3):CD003775.
- <sup>46</sup> Kong NC et al. A new adjuvant improves the immune response to hepatitis B vaccine in hemodialysis patients. *Kidney International*, 2008, 73:856–862.
- 
- <sup>47</sup> European Consensus Group on Hepatitis B Immunity. Are booster immunisations needed for lifelong hepatitis B immunity? *Lancet*, 2000, 355:561–565.
- <sup>48</sup> Mast EE, Ward JW. Hepatitis B vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, eds. *Vaccines*, 5th ed. Oxford, Saunders Elsevier, 2008:205–241.
- <sup>49</sup> Mikaeloff Y et al. Hepatitis B vaccine and risk of relapse after a first childhood episode of CNS inflammatory demyelination. *Brain*, 2007, 130:1105–1110.
- <sup>50</sup> Yu O et al. Hepatitis B vaccine and risk of autoimmune thyroid disease: a Vaccine Safety Datalink study. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 2007, 16:736–745.
- <sup>51</sup> Duclos P. Safety of immunisation and adverse events following vaccination against hepatitis B. *Expert Opinion on Drug Safety*, 2003, 2:225–231.
- 
- <sup>52</sup> See [http://www.who.int/vaccine\\_safety/topics/hepatitisb/en/index.html](http://www.who.int/vaccine_safety/topics/hepatitisb/en/index.html)
- <sup>53</sup> Harris A, Yong K, Kermod M. An economic evaluation of universal infant vaccination against hepatitis B virus using a combination vaccine (Hib-HepB): a decision analytic approach to cost effectiveness. *Australian and New Zealand Journal of Public Health*, 2001, 25:222–229.
- <sup>54</sup> Kim SY, Salomon JA, Goldie SJ. Economic evaluation of hepatitis B vaccination in low-income countries: using cost-effectiveness affordability curves. *Bulletin of the World Health Organization*, 2007, 85:833–842.
- <sup>55</sup> Griffiths UK, Hutton G, Das Dores Pascoal E. The cost-effectiveness of introducing hepatitis B vaccine into infant immunization services in Mozambique. *Health Policy and Planning*, 2005, 20:50–59.
- <sup>56</sup> Beutels P et al. Economic evaluation of vaccination programmes: a consensus statement focusing on viral hepatitis. *Pharmacoeconomics*, 2002, 20:1–7.
- <sup>57</sup> Rich JD et al. A review of the case for hepatitis B vaccination of high-risk adults. *American Journal of Medicine*, 2003, 114:316–318.
- <sup>58</sup> Grading table IV with key references. Conclusion: moderate-quality evidence to support effectiveness of HBIG given at birth to prevent HBV infection. For additional information, see: [http://www.who.int/immunization/hepb\\_grad\\_hbig.pdf](http://www.who.int/immunization/hepb_grad_hbig.pdf)
- 
- <sup>59</sup> See No. 23, 2009, pp. 220–236.