DOI: 10.15825/1995-1191-2017-4-124-129

ВАКЦИНАЦИЯ ПРОТИВ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА В У ДЕТЕЙ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

*И.В. Жилкин¹, О.М. Цирульников^{2, 1}*¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация² Кафедра трансплантологии и искусственных органов ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация

Надежная защита от гепатит-В-вирусной (HBV) инфекции и других управляемых инфекционных заболеваний у детей имеет существенное значение в связи с улучшениями показателей отдаленной выживаемости реципиентов и трансплантатов после трансплантации печени. В настоящее время имеются только ограниченные данные об иммуногенности вакцин у детей при трансплантации. Обзор литературы представляет информацию о текущем подходе к проведению вакцинации против HBV-инфекции, принятых графиках вакцинации, целевых показателях уровня специфических антител до и после трансплантации печени детям. Также представлена информация о различных типах вакцин для профилактики HBV-инфекции и эффективности вакцинации в различных трансплантационных центрах.

Ключевые слова: трансплантация печени детям, гепатит-В-вирусная инфекция, вакцинация.

VACCINATION AGAINST VIRAL HEPATITIS B IN PEDIATRIC LIVER TRANSPLANT RECIPIENTS

*I.V. Zhilkin¹, O.M. Tsirolnikova^{2, 1}*¹ V.I. Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Department of transplantology and artificial organs (Sechenovskiy University), Moscow, Russian Federation

Durable protection from hepatitis B virus (HBV) and other vaccine-preventable diseases assumes great importance due to improved long-term patient and graft survival rates in pediatric liver transplantation (PLT). Vaccine immunogenicity data in transplanted children is limited. The review presents aspects of current approach for childhood HBV immunization schedule prior to transplant, duration of time since transplant for receive booster dose, target median HBsAb levels before and after PLT. The latest data about types of vaccine against HBV and vaccine effectiveness in PLT centers in the world are also presented.

Key words: pediatric liver transplantation, hepatitis B virus infection, vaccination.

ВВЕДЕНИЕ

Для реципиентов печени характерна предрасположенность к вирусным инфекциям, которые могут поражать как собственные органы реципиента, так и трансплантат, нарушая его функцию [1, 2]. Вирус гепатита В (HBV) находится на третьем месте среди причин смертности от инфекций, предотвращаемых вакцинацией, уступая только вирусу гриппа и пневмококку [3]. Более 400 миллионов человек во

всем мире столкнулись с HBV-инфекцией, что приводит к 500 000 смертей в год от рака печени [4]. У 80–90% детей, инфицированных в течение первого года жизни, и 30–50% детей, инфицированных до 6 лет, фиксируется хроническое течение вирусной инфекции [5].

При рассмотрении группы пациентов детского возраста с конечной стадией заболевания печени и показаниями к проведению трансплантации отмече-

Для корреспонденции: Жилкин Илья Владимирович. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1.
Тел. (906) 716-08-16. E-mail: izhilkin@gmail.com

For correspondence: Zhilkin Ilya Vladimirovich. Address: 1, Shchukinskaya st., Moscow, 123182, Russian Federation.
Tel. (906) 716-08-16. E-mail: izhilkin@gmail.com

на особая уязвимость и высокая восприимчивость к HBV-инфекции, что связано с угнетением иммунной системы на фоне цирроза печени [6]. Состояние длительной медикаментозной иммуносупрессии после проведения трансплантации печени приводит к повышению частоты HBV-инфекции у детей [7]. По данным ряда зарубежных исследований, в случае если реципиент перенес трансплантацию печени от HbsAg-позитивного донора (в отечественной практике трансплантация органов от доноров с вирусным гепатитом В не проводится) и не получал специфической противовирусной профилактики, то частота развития *de novo* HBV-инфекции находится в пределах от 50 до 94% [8–10]. При этом только у 0–6% реципиентов вырабатываются антитела к Hbs-антигену в количестве, достаточном для эффективной противовирусной защиты. У 6–17% реципиентов печени причиной смерти становятся осложнения, вызванные течением вирусного гепатита В [10, 11]. При изучении отдаленных сроков послеоперационного периода 40, 60, 67 и 75% детей не имели защитного уровня антител против HBV после трансплантации печени в возрасте 2, 3, 4 и 13–17 лет соответственно [12].

ВАКЦИНАЦИЯ ДО ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

Проведение иммунопрофилактики HBV-инфекции является общепринятой практикой и рекомендовано Всемирной организацией здравоохранения, вакцина против гепатита В доступна с 1982 года, эффективность профилактики ею инфекции и развития хронических заболеваний и рака печени из-за гепатита В находится на уровне 95% [5]. Следует рассмотреть несколько схем применения рекомендаций ВОЗ в различных странах.

График вакцинации, рекомендованный в США: первая вакцинация проводится в первые сутки после рождения, вторая вакцинация проводится с интервалом не менее 4 недель и в промежутке от 1 до 3 месяцев жизни, третья вакцинация проводится с интервалом не менее 8 недель от второго и не менее 16 недель от первого введения и в возрасте от 6 до 18 месяцев, но не ранее 24-й недели жизни. При этом стандартный график вакцинации рекомендован всем детям с хроническими заболеваниями печени, почек (включая хроническую почечную недостаточность), сердца, легких, противопоказанием также не является иммунодефицит (включая вызванный вирусом иммунодефицита человека) [13].

Стандартный график вакцинации от HBV-инфекции, рекомендованный Японским педиатрическим союзом, включает введение трех доз вакцины в возрасте 2, 3, 7–8 месяцев с интервалом больше четырех недель между первой и второй вакцинацией и больше двадцати недель между первой и тре-

тьей, а для детей из группы риска по инфицированию от матери рекомендована вакцинация в первые сутки после рождения, далее в возрасте 6 недель и 6 месяцев [14].

В Российской Федерации утвержден следующий график вакцинации для профилактики вирусного гепатита В: первая, вторая и третья вакцинации проводятся по схеме 0–1–6 (1-я доза – в момент начала вакцинации, 2-я доза – через месяц после 1-й прививки, 3-я доза – через 6 месяцев от начала вакцинации), за исключением детей, относящихся к группам риска, вакцинация против вирусного гепатита В которых проводится по схеме 0–1–2–12 (1-я доза – в момент начала вакцинации, 2-я доза – через месяц после 1-й прививки, 2-я доза – через 2 месяца от начала вакцинации, 3-я доза – через 12 месяцев от начала вакцинации). В случае изменения сроков вакцинации ее проводят по предусмотренным национальным календарем профилактических прививок схемам и в соответствии с инструкциями по применению иммунобиологических лекарственных препаратов для иммунопрофилактики инфекционных болезней. Допускается введение вакцин (кроме вакцин для профилактики туберкулеза), применяемых в рамках национального календаря профилактических прививок, в один день разными шприцами в разные участки тела [15].

Иммуногенность вакцины против HBV может быть существенно ниже у пациентов, ожидающих трансплантацию печени, чем средняя в популяции [16–18]. Так, у пациентов с циррозом печени иммуногенность однократной вакцинации против HBV находится на уровне 20–30% [19]. Снижение иммуногенности вакцины связано со снижением абсолютного количества лимфоцитов и нарушением баланса количества первичных лимфоцитов и клеток памяти на фоне хронического заболевания печени [6].

Детям, ожидающим трансплантацию печени, рекомендован обычно не используемый в общей популяции серологический мониторинг эффективности вакцинации [20]. Уровень антител к поверхностному антигену гепатита В (анти-HBs) более 10 МЕ/л считается достаточным для эффективной профилактики HBV-инфекции [16, 21]. Также опубликованы результаты исследования, демонстрирующие большую эффективность профилактики HBV-инфекции с помощью поддержания титра антител до трансплантации печени выше 200 МЕ/л [22]. Оценку эффективности вакцинации обычно проводят в период от 4 до 6 недель после введения вакцины [7, 12, 16].

ВАКЦИНАЦИЯ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

Многочисленные исследования показали, что только у одной трети детей остается иммунная за-

щита от HBV-инфекции после трансплантации печени [7, 23, 24]. В исследовании A. Dianna только у 32% пациентов детского возраста после иммунизации и через 1 год после трансплантации были обнаружены антитела к HBs-антигену, что подчеркивает необходимость проведения вакцинации перед трансплантацией и адаптации графика вакцинации для данной группы пациентов [7]. В исследовании D. Leung, включившем 160 реципиентов печени детского возраста, большинство (67%) ранее иммунизированных после трансплантации печени были неиммунными (табл.). При этом факторы питания, иммуносупрессии и тип/тяжесть заболевания не коррелировали с напряженностью иммунитета к HBV. Абсолютное количество лейкоцитов и процент лимфоцитов были ниже у HBV-неиммунных, абсолютное количество нейтрофилов существенно не отличалось между группами. В данном исследовании проводилась вакцинопрофилактика до трансплантации печени, все лабораторные исследования были проведены до начала ревакцинации в послеоперационном периоде [12].

Серологический мониторинг уровня антител к Hbs-антигену рекомендовано проводить ежегодно после трансплантации для своевременного выявления пациентов, требующих введения бустерной дозы вакцины для получения защитного уровня антител [7, 20, 23, 25].

По данным ряда исследователей, титры сывороточных анти-HBs должны поддерживаться на уровнях более 100 МЕ/л [10, 26–29]. Для отдельных групп пациентов с высокими рисками развития HBV-инфекции рекомендованный целевой уровень антител может быть выше: 100–250 МЕ/л [30], 100–500 МЕ/л [31, 32], тогда как в некоторых исследованиях считается достаточным уровень более 10 МЕ/л [12, 23], более 20 МЕ/л [33].

В исследовании C. Kwon у 89,2% детей, которым была проведена вакцинация против HBV после трансплантации печени, был выявлен защитный уровень антител. Критерием для назначения ревакцинации после трансплантации был титр антител ниже 20 МЕ/л или наличие у реципиента до трансплантации печени (ТП) или донора части печени антител к Hb-core антигену вируса гепатита. Хоро-

шим ответом на вакцинацию считался титр антител выше 20 МЕ/л (40,5% среди ревакцинированных). В данном исследовании только у одного пациента не было специфических антител к HBV до трансплантации. Среднее количество повторных вакцинаций, необходимых для получения адекватного ответа, было 5,3 дозы (от 1 до 10) в группе с хорошим ответом и 10,2 дозы (от 3 до 21) в группе со слабым иммунным ответом. Статистически значимым фактором было время, прошедшее от момента трансплантации до вакцинации, так, в группе с хорошим ответом оно составило в среднем 12,3 месяца (6–24), в группе со слабым ответом – 7,8 месяца (3–17). В среднем было достаточно 1,1–2,2 ревакцинации в год для поддержания целевого уровня антител. При этом интервал после отмены преднизолона был больше в группе с хорошим ответом, так же как и концентрация такролимуса была ниже в данной группе. В группе с хорошим ответом был существенно выше уровень антител к HBs-антигену до трансплантации, то есть вакцинация до ТП важна не только для защиты во время операции и на ранних сроках после трансплантации, но и для улучшения иммунного ответа после трансплантации. По результатам исследования были сформулированы следующие рекомендации: все пациенты должны получать бустерную вакцинацию до трансплантации вне зависимости от серологического статуса, вакцинация должна проводиться не менее чем через 12 месяцев после трансплантации и не менее чем через четыре месяца после отмены преднизолона, концентрация такролимуса должна быть минимально возможной в момент начала вакцинации (рекомендуемый уровень ниже 5 нг/мл) [33]. Многие исследователи рекомендуют проведение бустерной вакцинации до трансплантации вне зависимости от уровня антител для получения лучшего иммунного ответа при последующих ревакцинациях [33–37].

В нескольких исследованиях использовались протоколы с двойной дозировкой вакцины (20 мкг поверхностного антигена вируса гепатита В), но это не продемонстрировало большой эффективности [33, 35–37].

По данным ряда исследователей, хороший иммунный ответ может сохраняться не менее трех лет

Таблица

Прогрессивное снижение уровня специфических антител к поверхностному антигену HBV у детей после трансплантации печени [12]

A progressive decrease of hepatitis B surface antibody levels in Pediatric Liver Transplant Recipients

	Период после трансплантации, годы						Всего
Анти HBs	0–1	1–3	3–5	5–7	7–9	Более 9	
Менее 10 МЕ/л, n (%)	6 (30)	26 (58)	14 (52)	14 (93)	15 (94)	32 (86)	107 (67)
Более 10 МЕ/л, n (%)	14 (70)	19 (42)	13 (48)	1 (7)	1 (6)	5 (14)	53 (33)
Всего	20	45	27	15	16	37	160

у большинства детей, прошедших вакцинацию после ТП: от 85% в исследовании Dusa [38] до 89,5% у Kwon [33], тогда как данный показатель был ниже у пациентов, привитых только до трансплантации: 54,6% через 1–15 месяцев после ТП по данным Sokal [39], 30–86% через 0–9 лет после ТП по данным Leung [12], 32–39% через год после ТП в исследовании Huillier [23].

По данным W. Su, HBV-инфекция была выявлена у 18% (9/50) детей после трансплантации печени, несмотря на проведенную плановую вакцинацию на первом году жизни. В данном исследовании у большинства реципиентов (88,9%, $n = 8$) была выявлена мутация главного S-гена HBV [22]. Дополнительно следует отметить, что не было получено доказательств взаимосвязи эпизодов отторжения трансплантата с проводимой вакцинацией [40].

ТИПЫ ВАКЦИН

В настоящее время существуют три различных класса вакцины против вирусного гепатита В. Вакцина первого поколения производится путем концентрирования и очистки плазмы крови носителей поверхностного антигена гепатита В с образованием субвирусных частиц, которые содержат только HBs-антиген. Данная вакцина демонстрировала хорошую эффективность и безопасность [41], но из-за особенностей технологии производства вызывала опасения о возможной передаче инфекции, в связи с чем в настоящее время не используется в широкой практике.

Дрожжевые рекомбинантные вакцины были впервые произведены в середине 1980-х годов. Они продуцируются клонированием гена HBV S в клетках дрожжей [42]. Рекомбинантная вакцина, широко используемая в настоящее время для профилактики HBV-инфекции, содержит очищенный основной поверхностный антиген вируса гепатита В (HBs-антиген), полученный с помощью технологии рекомбинантной ДНК и адсорбированный на алюминия гидроксиде.

Третий класс вакцины представляет собой рекомбинантную вакцину, полученную из клеток млекопитающих. Разработаны несколько вакцин этого класса. В дополнение к S-антигену один из них содержит антиген из пре-S2-области, в то время как другие два содержат антигены как из пре-S1, так и из пре-S2-области. Этот класс вакцины продемонстрировал большую иммуногенность по сравнению с вакциной второго поколения [43]. Хотя вакцины с пре-S-антигенами могут быть более эффективными, они не являются широко доступными в настоящее время. Рекомбинантная пре-S-вакцина третьего поколения (содержит пре-S1 и пре-S2 антигены) ограничено используется у пациентов после трансплантации печени, получающих профилактическое

лечение ламивудином с целью предотвращения рецидива HBV-инфекции. Вакцинация рекомбинантной вакциной второго поколения в данной группе пациентов неэффективна, тогда как вакцина третьего поколения демонстрирует эффективность предотвращения реинфекции и мутации вируса около 50% [44].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Надежная защита от вирусного гепатита В и других инфекций, управляемых средствами специфической иммунопрофилактики, имеет существенное значение для улучшения отдаленных результатов трансплантации печени детям. Не вызывает сомнений необходимость проведения вакцинации детей до трансплантации печени, а также мониторинг уровня специфических антител к поверхностному антигену вирусного гепатита В в послеоперационном периоде для своевременной ревакцинации и предотвращения развития вирусного гепатита В и его влияния на трансплантат. Опубликованные данные об иммуногенности вакцин у детей при трансплантации печени ограничены, нет единой позиции о графике вакцинации при трансплантации печени, а также о целевых уровнях специфических антител, в связи с чем целесообразно проведение дополнительных исследований для формирования оптимальных алгоритмов иммунопрофилактики вирусного гепатита В у пациентов данной группы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Готье СВ, Константинов БА, Цирульников ОМ. Трансплантация печени. М.: МИА, 2008. *Gautier SV, Konstantinov BA, Tsirulnikova OM. Transplantatsiya pecheni. M.: MIA, 2008.*
2. Danzinger-Isakov L, Kumar D. Guidelines for Vaccination of Solid Organ Transplant Candidates and Recipients. *Am. J. Transplant. Dec. 2009; 9: S258–S262.*
3. Weinbaum CM, Mast EE, and Ward JW. Recommendations for identification and public health management of persons with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology. May 2009; 49; S5: S35–S44.*
4. HBV FAQs for Health Professionals | Division of Viral Hepatitis | CDC. [Online]. Available: <https://www.cdc.gov/hepatitis/hbv/hbvfaq.htm>. [Accessed: 19-Sep-2017].
5. WHO | Hepatitis B, WHO. [Online]. Available: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/>. [Accessed: 19-Sep-2017].
6. Romo EM et al. Peripheral Blood Lymphocyte Populations in End-stage Liver Diseases. *J. Clin. Gastroenterol. Aug. 2007; 41; 7: 713–721.*
7. Diana A, Posfay-Barbe KM, Belli DC, and Siegrist C-A. Vaccine-induced immunity in children after orthotopic liver transplantation: A 12 year review of the Swiss national reference center. *Pediatr. Transplant. Feb. 2007; 11; 1: 31–37.*
8. Rokuhara A et al. De novo infection of hepatitis B virus in patients with orthotopic liver transplantation: Analy-

- sis by determining complete sequence of the genome. *J. Med. Virol.* Dec. 2000; 62; 4: 471–478.
9. Wachs ME et al. The Risk of Transmission of Hepatitis B From Hbsag(–), Hbcab(+), Hbign(–) Organ Donors. *Transplantation.* Jan. 1995; 59; 2: 230.
 10. Uemoto S et al. Transmission of hepatitis B virus from hepatitis B core antibody-positive donors in living related liver transplants. *Transplantation.* Feb. 1998; 65; 4: 494–499.
 11. Dickson R et al. Transmission of hepatitis B by transplantation of livers from donors positive for antibody to hepatitis B core antigen. The National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Liver Transplantation Database. *Gastroenterology.* Nov. 1997; 113; 5: 1668–1674.
 12. Leung DH, Ton-That M, Economides JM, and Healy CM. High Prevalence of Hepatitis B Nonimmunity in Vaccinated Pediatric Liver Transplant Recipients. *Am. J. Transplant.* Feb. 2015; 15; 2: 535–540.
 13. ACIP Vaccine Recommendations | CDC. [Online]. Available: <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/index.html>. [Accessed: 21-Sep-2017].
 14. Changes to the Vaccination Schedule Recommended by the Japan Pediatric Society. October 1, 2016.
 15. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 21 марта 2014 г. № 125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям». Приказ Ministerstva zdavoohraneniya RF ot 21 marta 2014 g. № 125n «Ob utverzhenii nacional'nogo kalendarya profilakticheskikh privivok i kalendarya profilakticheskikh privivok po ehpidemicheskim pokazaniyam».
 16. Mast E. A Comprehensive Immunization Strategy to Eliminate Transmission of Hepatitis B Virus Infection in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Part II: Immunization of Adults. [Online]. Available: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5516a1.htm>.
 17. Duval B et al. Comparative Long Term Immunogenicity of Two Recombinant Hepatitis B Vaccines and the Effect of a Booster Dose Given After Five Years in a Low Endemicity Country. *Pediatr. Infect. Dis. J.* Mar. 2005; 24; 3: 213–218.
 18. Burroughs M. and Moscona A. Immunization of Pediatric Solid Organ Transplant Candidates and Recipients. *Clin. Infect. Dis.* Jun. 2000; 30; 6: 857–869.
 19. Castells L and Esteban R. Hepatitis B vaccination in liver transplant candidates. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* Apr. 2001; 13; 4: 359–361.
 20. Danziger-Isakov L, Kumar D. Vaccination in Solid Organ Transplantation. *Am. J. Transplant.* Mar. 2013; 13; s4: 311–317.
 21. Leung DH, Ahamba DC, Pillai LN, Khan MF, Smith EO, and Mahoney DH. Unrecognized hepatitis B in pre-screened children with hematologic and oncologic conditions. *Pediatr. Blood Cancer.* May 2014; 61; 5: 865–868.
 22. Su W-J et al. High-Titer Antibody to Hepatitis B Surface Antigen Before Liver Transplantation Can Prevent De Novo Hepatitis B Infection. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* Feb. 2009; 48; 2: 203–208.
 23. L'Huillier AG et al. Successful serology-based intervention to increase protection against vaccine-preventable diseases in liver-transplanted children: A 19 year review of the Swiss national reference center. *Pediatr. Transplant.* Feb. 2012; 16; 1: 50–57.
 24. Günther M, Neuhaus R, Bauer T, Jilg W, Holtz JA, and Bienzle U. Immunization with an adjuvant hepatitis B vaccine in liver transplant recipients: Antibody decline and booster vaccination with conventional vaccine. *Liver Transpl.* Feb. 2006; 12; 2: 316–319.
 25. Evangelidou H, Coic L, Barbaros A, Tapiero B, Buteau C, and Alvarez F. Hepatitis B Immunization in Pediatric Solid Organ Transplant Recipients. *Open Forum Infect. Dis.* Dec. 2015; 2; suppl. 1.
 26. Yoshizawa A et al. Long-term efficacy of hepatitis B vaccination as post-transplant prophylaxis in hepatitis B surface antigen (HBsAg) positive recipients and HBsAg negative recipients of anti-hepatitis B core positive grafts. *Hepatology.* May 2016; 46; 6: 541–551.
 27. Lee S et al. De novo hepatitis B prophylaxis with hepatitis B virus vaccine and hepatitis B immunoglobulin in pediatric recipients of core antibody-positive livers. *Liver Transpl.* Feb. 2016; 22; 2: 247–251.
 28. Lee KW et al. Prevention of de novo hepatitis B infection from HbcAb-positive donors in living donor liver transplantation. *Transplant. Proc.* Oct. 2004; 36; 8: 2311–2312.
 29. Park JB et al. Hepatitis B virus vaccine switch program for prevention of de novo hepatitis B virus infection in pediatric patients. *Transpl. Int.* Apr. 2008; 21; 4: 346–352.
 30. Yi N-J et al. Recurrence of hepatitis B is associated with cumulative corticosteroid dose and chemotherapy against hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl.* Mar. 2007; 13; 3: 451–458.
 31. Samuel D et al. Liver Transplantation in European Patients with the Hepatitis B Surface Antigen. *N. Engl. J. Med.* Dec. 1993; 329; 25: 1842–1847.
 32. McGory RW et al. Improved outcome of orthotopic liver transplantation for chronic hepatitis B cirrhosis with aggressive passive immunization. *Transplantation.* May 1996; 61; 9: 1358–1364.
 33. Kwon CHD et al. Long-term protection against hepatitis B in pediatric liver recipients can be achieved effectively with vaccination after transplantation. *Pediatr. Transplant.* Jun. 2006; 10; 4: 479–486.
 34. Chalasani N, Smallwood G, Halcomb J, Fried MW, and Boyer Thomas D. Is vaccination against hepatitis B infection indicated in patients waiting for or after orthotopic liver transplantation? *Liver Transpl. Surg.* Mar. 1998; 4; 2: 128–132.
 35. Arslan M, Wiesner RH, Sievers C, Egan K, and Zein NN. Double-dose accelerated hepatitis B vaccine in patients with end-stage liver disease. *Liver Transpl.* Apr. 2001; 7; 4: 314–320.
 36. Loinaz C et al. Hepatitis B vaccination results in 140 liver transplant recipients. *Hepatology.* 1997; 44; 13: 235–238.

37. Engler SH et al. Immunogenicity of two accelerated hepatitis B vaccination protocols in liver transplant candidates. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* Apr. 2001; 13; 4: 363–367.
38. Duca P, Del Pont JM, and D'Agostino D. Successful Immune Response to a Recombinant Hepatitis B Vaccine in Children After Liver Transplantation. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* Feb. 2001; 32; 2: 168–170.
39. Sokal EM, Ulla L, and Otte JB. Hepatitis B vaccine response before and after transplantation in 55 extrahepatic biliary atresia children. *Dig. Dis. Sci.* Aug. 1992; 37; 8: 1250–1252.
40. Avery RK and Michaels M. Update on Immunizations in Solid Organ Transplant Recipients: What Clinicians Need to Know. *Am. J. Transplant.* Jan. 2008; 8; 1: 9–14.
41. Szmunn W et al. Hepatitis B vaccine: demonstration of efficacy in a controlled clinical trial in a high-risk population in the United States. *N. Engl. J. Med.* Oct. 1980; 303; 15: 833–841.
42. Stephenne J. Development and production aspects of a recombinant yeast-derived hepatitis B vaccine. *Vaccine.* Mar. 1990; 8 Suppl: S69–73; discussion S79–80.
43. Young MD et al. Adult hepatitis B vaccination using a novel triple antigen recombinant vaccine. *Hepatol. Baltim. Md.* Aug. 2001; 34; 2: 372–376.
44. Lo C-M, Lau GK, Chan S-C, Fan S-T, and Wong J. Efficacy of a Pre-S Containing Vaccine in Patients Receiving Lamivudine Prophylaxis after Liver Transplantation for Chronic Hepatitis B. *Am. J. Transplant.* Feb. 2007; 7; 2: 434–439.

Статья поступила в редакцию 20.10.2017 г.
The article was submitted to the journal on 20.10.2017