

## ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИММУНИЗАЦИИ ДЕТЕЙ ПРОТИВ ГЕПАТИТА В ПРИ НАРУШЕННОМ ГРАФИКЕ ВАКЦИНАЦИИ

Н.Е. Ткаченко<sup>1</sup>, Д.С. Ясаков<sup>1\*</sup>, А.П. Фисенко<sup>1,2</sup>, С.Г. Макарова<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва

<sup>2</sup> ФГБОУ «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва

## THE IMMUNOLOGICAL EFFECTIVENESS OF IMMUNIZATION AGAINST HEPATITIS B IN CHILDREN WITH THE DISRUPTED VACCINATION SCHEDULE

N.E. Tkachenko<sup>1</sup>, D.S. Yasakov<sup>1\*</sup>, A.P. Fisenko<sup>1,2</sup>, S.G. Makarova<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

\*E-mail: dmyasakov@mail.ru

### Аннотация

Иммунизация против вирусного гепатита В (ВГВ) является единственным профилактическим средством против этого заболевания. Схема вакцинации против данной инфекции в Российской Федерации состоит из введения трех доз вакцины. В случае незавершенного курса вакцинации или грубого нарушения схемы титр антител может не достичь протективного уровня ( $\geq 10$  мМЕ/мл), что способствует повышению риска первичного инфицирования ВГВ. **Цель** – оценить иммунологическую эффективность вакцинации против гепатита В у привитых с нарушением графика здоровых детей и детей, имеющих хронические заболевания. **Материалы и методы.** В исследование было включено 120 детей в возрасте от 1 до 11.7 лет с нарушенным графиком иммунизации против ВГВ. Все дети, трижды вакцинированные против ВГВ, были последовательно разделены на четыре группы в зависимости от интервала между первой и третьей вакцинациями. Всем детям был проведен анализ крови на антитела к вирусному гепатиту В (анти-НВs) после третьей иммунизации. **Результаты.** Средняя концентрация антител у детей, у которых иммунизация тремя дозами вакцины была проведена в пределах 35 месяцев, была значимо выше, чем у детей, у которых иммунизация тремя дозами вакцины была проведена в пределах более 36 месяцев ( $p = 0.048$ ). Средняя концентрация антител, а также возраст детей и интервалы между введениями вакцин у практически здоровых детей и детей с хроническими заболеваниями значимо не отличались. **Заключение.** Нарушение графика вакцинации против вирусного гепатита В в виде увеличения интервала между первым и третьим введением вакцины выше 36 месяцев приводит к статистически значимо более низкой концентрации защитных антител у детей.

**Ключевые слова:** гепатит В, дети, вакцинация, прививки, график вакцинации.

### Abstract

Immunization against hepatitis B (HBV) is the only preventive measure against this disease. The vaccination scheme against this infection in the Russian Federation consists of administration of three doses of the vaccine. In case of incomplete or disrupted vaccination, the antibody titer may not reach the protective level ( $\geq 10$  mMU/ml) what increases the risk of primary HBV infection. **Purpose.** To assess the immunological efficiency of vaccination against hepatitis B in healthy children and children with chronic diseases and in case of disrupted vaccination. **Materials and methods.** 120 children, aged 1–11.7, with disrupted immunization against HBV were taken into the trial. All children, who were vaccinated against HBV three times, were divided into 4 groups depending on the interval between the first and third vaccinations. Blood tests for HBV antibodies after vaccination were made in all children after the third vaccination. **Results.** The average concentration of antibodies in children vaccinated with three dosages within 35 months was significantly higher than in children vaccinated with three dosages within more than 36 months ( $p = 0.048$ ). The average concentration of antibodies, as well as children's age and intervals between vaccine administration in healthy children and in children with chronic diseases did not differ significantly. **Conclusion.** A disrupted vaccination against hepatitis B in the form of increased interval between the first and third vaccine administration more than 36 months leads to significantly lower concentration of protective antibodies in children.

**Key words:** hepatitis B, children, vaccination, vaccination schedule.

*Ссылка для цитирования:* Ткаченко Н.Е., Ясаков Д.С., Фисенко А.П., Макарова С.Г. Иммунологическая эффективность иммунизации детей против гепатита В при нарушенном графике вакцинации. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2023; 2: 12–16.

Иммунизация против вирусного гепатита В (ВГВ) является единственным профилактическим средством против этого заболевания [1]. Схема вакцинации против этой инфекции в Российской Федерации состоит из

введения трех доз вакцины против ВГВ в первые сутки жизни, в возрасте одного и в возрасте шести месяцев (0–1–6) [2], что приводит к образованию необходимого защитного уровня антител у подавляющего числа при-

витых лиц ( $\geq 10$  мМЕ/мл) [1]. В случае незавершенного курса вакцинации или грубого нарушения схемы титр антител может не достичь протективного уровня, что способствует повышению риска первичного инфицирования ВГВ. При этом незначительные отклонения от схемы иммунизации в сторону укорочения или удлинения интервалов между первыми двумя дозами не оказывает существенного влияния на иммуногенность вакцин или на конечное содержание антител в сыворотке крови [3, 4]. Поэтому вакцинация, проведенная в течение одного года, считается законченной и адекватной по схеме [5]. Однако в настоящее время не существует критериев оценки напряженности иммунитета против ВГВ у лиц, привитых с нарушением графика, особенно в отношении увеличения интервала между первым и третьим введением вакцины. Актуальными являются также вопросы о схеме вакцинации и мониторинге иммунного ответа у лиц, привитых против этой инфекции [6]. Важно отметить, что нарушение графика вакцинации у детей является одной из острых проблем для нашей страны по причине частых необоснованных медицинских отводов от прививок [7].

*Цель исследования* – оценить иммунологическую эффективность вакцинации против гепатита В у привитых с нарушением графика здоровых детей и детей, имеющих хронические заболевания.

### Материалы и методы

На базе отделения вакцинопрофилактики детей с отклонениями в состоянии здоровья и семейной вакцинации и отдела профилактической педиатрии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России проведено одномоментное сравнительное исследование. В исследование было включено 120 детей в возрасте от 1 до 11,7 лет (в среднем 2,3 (1,7; 3,5) года) с нарушенным графиком иммунизации против вирусного гепатита В. На момент начала исследования всем детям планировалось введение третьей дозы вакцины. По принципу длительности интервала между первой и третьей вакцинацией дети были последовательно разделены на четыре группы.

Вначале разделение всех детей было проведено на следующие две группы: детей, у которых иммунизация тремя дозами вакцины была проведена в пределах 12–35 месяцев (группа 1,  $n = 82$ ), и детей, у которых иммунизация тремя дозами вакцины была проведена в пределах более 36 месяцев (группа 2,  $n = 38$ ).

Для следующего анализа все дети были разделены уже на другие две группы: детей, у которых иммунизация тремя дозами вакцины была проведена в пределах 12–23 месяцев (группа 3,  $n = 51$ ), и детей, у которых иммунизация тремя дозами вакцины была проведена в пределах более 24 месяцев (группа 4,  $n = 69$ ).

Анализ крови на антитела к вирусному гепатиту В (анти-НВs) после иммунизации, а также тестирование ребенка на наличие инфицирования ВГВ проводили через 1–3 месяца после третьей вакцинации.

Все родители подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения:

- в группу 1: дети, привитые против ВГВ с интервалом между первым (V1) и третьим введением (V3) вакцины от 12 до 35 месяцев;

- в группу 2: дети, привитые против ВГВ с интервалом между первым (V1) и третьим введением (V3) вакцины более 36 месяцев;
- в группу 3: дети, привитые против ВГВ с интервалом между первым (V1) и третьим введением (V3) вакцины от 12 до 23 месяцев;
- в группу 4: дети, привитые против ВГВ с интервалом между первым (V1) и третьим введением (V3) вакцины более 24 месяцев.

Тестирование на наличие вируса гепатита В проведено на модульном иммунохимическом анализаторе Architect i1000 с помощью хемилюминесцентного теста ARCHITECT HBsAg Qualitative II. Уровень анти-НВs определяли также на модульном иммунохимическом анализаторе Architect i1000 с использованием хемилюминесцентной технологии Хемифлекс.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics 25 (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.). Размер выборки предварительно не рассчитывали. Полученные данные проверяли на нормальность распределения с помощью критерия Шапиро – Уилка. Описание количественных данных представлено с указанием среднего значения (M), стандартного отклонения (SD), медианы (Me) и квартилей. Сравнение количественных данных между группами выполнено с использованием критерия Манна – Уитни. Оценка качественных данных проведена с использованием критерия хи-квадрат. Различия оценивали как достоверные при  $p < 0.05$ .

### Результаты

Тестирование на HBsAg показало отрицательный результат у всех включенных в исследование детей.

Подавляющее число детей (87,5%) получили первую вакцину против ВГВ в первые сутки жизни. Все обследованные дети фактически были привиты в нарушение общепринятой схемы вакцинации против ВГВ (0–1–6).

Согласно данным анамнеза жизни детей, 62 ребенка (51,7%) из всех обследованных детей были практически здоровы, у 58 детей (48,3%) ранее были диагностированы различные хронические заболевания (табл. 1).

Возраст детей группы 1 и группы 2 значимо отличался только на момент третьего введения вакцины (табл. 2). Более того, нами выявлена статистически значимая разница между группами в отношении интервала V2–V3 (табл. 2).

Средняя концентрация антител в пределах 10–1000 мМЕд/мл у детей группы 1 оказалась значимо выше, чем у детей группы 2 (табл. 2).

В то же время доля детей с титром анти-НВs более 1000 мМЕд/мл, а также доли детей с титром анти-НВs в пределах 10–100 мМЕд/мл и до 10 мМЕд/мл в группе 1 статистически значимо не отличались от этих показателей в группе 2 (рис. 1).

Стоит отметить, что структура обеих групп по факту наличия хронических заболеваний у детей статистически значимо не различалась ( $p = 0.53$ ): в группе 1 было 38 детей (46,3%) с хроническими заболеваниями, а в группе 2 – 20 детей (52,6%).

## Хронические заболевания обследованных детей

Диагноз	n (%)	
	мальчики	девочки
Перинатальное поражение ЦНС	7 (5.8%)	8 (6.7%)
Атопический дерматит	9 (7.5%)	14 (11.7%)
Пищевая аллергия	8 (6.7%)	15 (12.5%)
Поллиноз	4 (3.3%)	2 (1.7%)
Пузырно-мочеточниковый рефлюкс	1 (0.8%)	2 (1.7%)
Детский церебральный паралич	0	3 (2.5%)
Лекарственная аллергия	1 (0.8%)	0
Галактоземия	0	1 (0.8%)
Пилоэктазия	1 (0.8%)	0
Множественные пороки развития	1 (0.8%)	0
Синдром Маршалла	1 (0.8%)	0
Язвенный колит	1 (0.8%)	0
Хронический тонзиллит	1 (0.8%)	0
Талассемия	0	1 (0.8%)
Митохондриальная энцефалопатия	1 (0.8%)	0
Гемигипертрофия	1 (0.8%)	0
Множественные пороки развития	1 (0.8%)	0

Таблица 2

## Иммунологическая эффективность вакцинации детей против гепатита В при нарушении графика у детей групп 1 и 2

Показатель	Группа 1 (n = 82)			Группа 2 (n = 38)			p
	Min-max	M ± SD	Me (25; 75)	Min-max	M ± SD	Me (25; 75)	
Возраст детей при V1, мес.	0–93	3.1 ± 13.7	0 (0; 0)	0–17	0.7 ± 2.9	0 (0; 0)	0.58
Возраст детей при V2, мес.	1–94	13.1 ± 15.2	11 (3; 19)	1–70	17.8 ± 20.4	8 (1.2; 34.2)	0.61
Возраст детей при V3, мес.	12–123	24.9 ± 14.7	22 (18; 28.7)	36–141	56.1 ± 22.8	46.5 (42; 64)	< 0.001
Интервал между V1 и V3, мес.	12–34	21.9 ± 6.7	21 (18; 27)	36–141	55.5 ± 22.5	46.5 (40.5; 64)	< 0.001
Интервал между V1 и V2, мес.	1–32	9.9 ± 9.7	4 (1; 18)	1–70	17.1 ± 20.4	6 (1.3; 34.3)	0.24
Интервал между V2 и V3, мес.	1–33	11.9 ± 9.4	11.5 (2; 19.8)	1–137	38.3 ± 32.7	36.5 (4; 53.8)	< 0.001
Титр анти-НВs после V3, мМЕд/мл	1.3–984.8	403.9 ± 285.7	391.2 (181.1; 617.2)	0.3–714.7	240.4 ± 228.6	185.5 (12.9; 389.4)	0.048

Примечание. Жирным шрифтом выделены достоверно различающиеся между собой значения.

Возраст детей группы 3 и группы 4 также значимо отличался только на момент третьего введения вакцины (табл. 3). Также была выявлена статистически значимая разница между группами в отношении интервала V2–V3 (табл. 3).

При этом значимость различий между группами 3 и 4 в отношении средней концентрации антител в пределах 10–1000 мМЕд/мл носила лишь характер тенденции (табл. 3).

Структура обеих групп по факту наличия хронических заболеваний у детей также статистически значимо не различалась ( $p = 0.9$ ): в группе 3 было 25 детей (49%) с хроническими заболеваниями, а в группе 4 – 33 ребенка (47.8%).

Доля детей с титром анти-НВs более 1000 мМЕд/мл, а также доли детей с титром анти-НВs в пределах 10–100 мМЕд/мл и до 10 мМЕд/мл в группе 3 статистически значимо не отличались от этих показателей в группе 4 (рис. 2).

Средняя концентрация антител в пределах 10–1000 мМЕд/мл, а также возраст детей и интервалы между введениями вакцин у практически здоровых детей

и детей с хроническими заболеваниями значимо не отличались (табл. 4).

Согласно результатам опубликованного нами ранее исследования [8], дети, имевшие хронические заболевания, статистически значимо чаще имели титр анти-НВs выше 1000 мМЕд/мл после третьей вакцинации, чем здоровые дети ( $p = 0.012$ ). Данная статистическая значимость различий нивелировалась в настоящем исследовании при увеличении выборки обследованных детей (рис. 3,  $p = 0.14$ ).

Все шестеро детей, имевших уровень анти-НВs ниже протективного (менее 10 мМЕд/мл), а также один ребенок, имевший пограничный уровень антител (13.87 мМЕд/мл), были иммунизированы бустерной дозой вакцины против ВГВ. Через 30 дней, согласно проведенному анализу крови, концентрация антител против гепатита В у каждого из них превышала 1000 мМЕд/мл.

## Обсуждение

Соблюдение графика иммунизации, в том числе против вирусного гепатита В, – одна из главных проблем вакцинопрофилактики. Согласно мнению экспертов

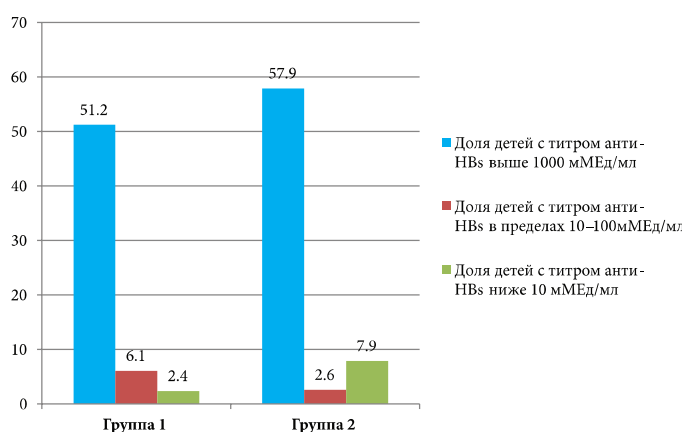


Рис. 1. Распределение детей групп 1 и 2 по уровню образования антител, %

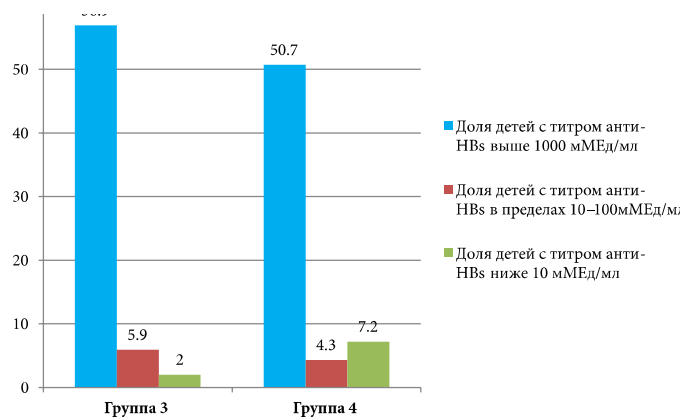


Рис. 2. Распределение детей групп 3 и 4 по уровню образования антител, %

Таблица 3

Иммунологическая эффективность вакцинации детей против гепатита В при нарушении графика у детей групп 3 и 4

Показатель	Группа 3 (n = 51)			Группа 4 (n = 69)			p
	Min-max	M ± SD	Me (25; 75)	Min-max	M ± SD	Me (25; 75)	
Возраст детей при V1, мес.	0–79	2.7 ± 11.5	0 (0; 0)	0–93	2.0 ± 11.5	0 (0; 0)	0.34
Возраст детей при V2, мес.	1–80	10.5 ± 12.4	9 (2; 16)	1–94	17.6 ± 19.3	11 (2; 27)	0.09*
Возраст детей при V3, мес.	12–85	20.1 ± 10.6	19 (15; 21.5)	24–141	45.6 ± 23.4	37 (31; 50)	< 0.001
Интервал между V1 и V3, мес.	12–23	17.5 ± 4.1	18 (15; 21)	24–141	43.6 ± 21.3	36 (29; 49)	< 0.001
Интервал между V1 и V2, мес.	1–22	7.7 ± 7.3	4 (1; 14)	1–70	15.5 ± 17.1	6 (1; 27)	0.047
Интервал между V2 и V3, мес.	1–22	9.6 ± 7.2	11 (2; 16.5)	1–137	28.1 ± 27.8	26 (2; 39)	< 0.001
Титр анти-НВс после V3, мМЕд/мл	2.0–984.8	437.2 ± 298.2	423.9 (191.8; 694.7)	0.3–946.5	305.3 ± 256.6	217.7 (129.3; 481.5)	0.09*

Примечание. Жирным шрифтом выделены достоверно различающиеся между собой значения.

\* Тенденция к статистической значимости.

Таблица 4

Иммунологическая эффективность вакцинации детей против гепатита В при нарушении графика у практически здоровых детей и детей с хроническими заболеваниями

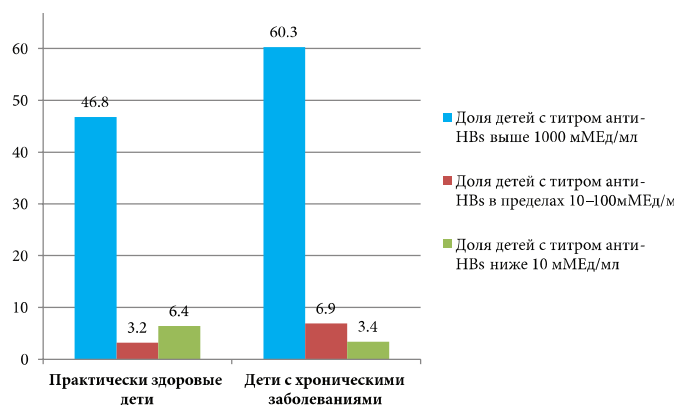
Показатель	Практически здоровые дети (n = 62)			Дети с хроническими заболеваниями (n = 58)			p
	Min-max	M ± SD	Me (25; 75)	Min-max	M ± SD	Me (25; 75)	
Возраст детей при V1, мес.	0–93	3.2 ± 15.5	0 (0; 0)	0–19	1.3 ± 4.1	0 (0; 0)	0.37
Возраст детей при V2, мес.	1–94	15.1 ± 18.4	11.5 (1.5; 20)	1–70	14.0 ± 15.7	8 (2.2; 19.7)	0.89
Возраст детей при V3, мес.	12–123	34.8 ± 23.0	27.5 (20.2; 38.2)	13–141	34.7 ± 22.9	28.5 (20; 42)	0.85
Интервал между V1 и V3, мес.	12–91	31.6 ± 18.7	27 (19.3; 36)	13–141	33.5 ± 23.1	26.5 (19.3; 41.5)	0.91
Интервал между V1 и V2, мес.	1–63	11.7 ± 13.0	5.5 (1; 18.8)	1–70	12.7 ± 15.7	5.5 (1; 18)	0.98
Интервал между V2 и V3, мес.	1–90	19.9 ± 21.6	13 (2; 27.8)	1–137	20.7 ± 25.4	14.5 (2; 26.3)	0.94
Титр анти-НВс после V3, мМЕд/мл	0.3–825.0	339.5 ± 265.6	276.6 (162.6; 429)	1.3–984.8	382.5 ± 300.8	460.7 (110.0; 576.5)	0.63

Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 2017), проведение бустерной вакцинации против вирусного гепатита В в случае нарушения графика не требуется. При этом введение четвертой дозы в составе комбинированных вакцин допускается. Также в позиционном документе указано, что увеличение интервалов между введениями доз вакцин может даже увеличить конечный титр anti-НВс [9]. Однако проведенное нами исследование показало другие результаты: средний уровень антител к гепатиту В оказался значимо ниже у детей, иммунизированных с интервалом более 36 месяцев между первым и третьим введением вакцины ( $p = 0.048$ ). Дальнейший анализ показал, что увеличение

интервала между первым и третьим введением вакцины выше 24 месяцев не является значимым в отношении концентрации анти-НВс. Таким образом, критичным является удлинение интервала между первым и последним введением вакцины более 36 месяцев.

Согласно позиционному документу ВОЗ, исследование напряженности иммунитета к вирусному гепатиту В необходимо только у детей, имеющих иммунодефицитные состояния или рожденных от HBsAg-позитивных матерей. При этом доля практически здоровых взрослых и детей, недостаточно вырабатывающих антитела в ответ на введение вакцины против ВГВ (10–100 мМЕ/мл), может достигать 10% [10].





**Рис. 3. Распределение практически здоровых детей и детей с хроническими заболеваниями по уровню образования антител, %**

В настоящем исследовании доля детей, неиммунных к первичной серии вакцинации и вакцинированных с интервалом более 36 месяцев между первым и третьим введением вакцины, статистически значимо не отличалась от доли детей, вакцинированных в интервале до 35 месяцев (7.9% в сравнении с 2.4%,  $p = 0.09$ ). При этом значимость различий имела только характер тенденции, что, вероятно, связано с относительно небольшим объемом выборки.

Важно отметить, что бустерная вакцинация позволила достичь высокого протективного титра антител к вирусному гепатиту В у всех неиммунных детей, что подтверждает необходимость такой тактики в случае недостаточного иммунного ответа [11].

### Заключение

Проведенное нами исследование показало, что нарушение графика вакцинации против вирусного гепатита В в виде увеличения интервала между первым и третьим введением вакцины выше 36 месяцев приводит к статистически значимо более низкой концентрации защитных антител у детей. Введение дополнительной дозы вакцины позволяет достичь высокого иммунного ответа у всех детей, не имевших протективного титра антител к вирусному гепатиту В после первичной серии иммунизации.

При анализе результатов исследования выявлено, что наличие хронических заболеваний у детей не снижает иммунный ответ вследствие введения вакцины против гепатита В даже в случае нарушения схемы вакцинации.

Таким образом, проведенное исследование показало необходимость усиленного мониторинга вакцинации согласно утвержденному национальному календарю профилактических прививок, в том числе у детей с хроническими заболеваниями.

### Литература

1. Озерецковский Н.А. и др. Вакцинопрофилактика гепатита В // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2015. – Т. 2. – № 81. – С. 87–95. [Ozereckovskij N.A. et al. Hepatitis B vaccination // Epidemiologiya i vakcinoprofilaktika. – 2015. – V. 2. – № 81. – P. 87–95. In Russian].
2. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 27.06.2001 № 229

3. «О национальном календаре профилактических прививок и календаре профилактических прививок по эпидемическим показаниям» [About the national schedule of preventive vaccinations and the calendar of preventive vaccinations for epidemic indications: Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated 27.06.2001 № 229. In Russian].
3. Duval B. et al. Seroprotection rates after late doses of hepatitis B vaccine // Pediatrics. – 2002. – V. 109. – P. 350–351.
4. Halsey N.A. et al. Hepatitis B vaccine administered to children and adolescents at early intervals // Pediatrics. – 1999. – № 103. – P. 1243–1247.
5. Письмо Федерального медико-биологического агентства от 20.08.2020 № 32-024/634 «О направлении рекомендаций по догоняющей иммунизации». [On the direction of recommendations on catch-up immunization: Letter of the Federal Medical and Biological Agency dated 20.08.2020 № 32-024/634. In Russian].
6. Ткаченко Н.Е. и др. Актуальные проблемы вакцинопрофилактики гепатита В // Российский педиатрический журнал. – 2020. – Т. 23. – № 5. – С. 313–317. [Tkachenko N.E. et al. Current problems of hepatitis B vaccination // Rossijskij pediatričeskij zhurnal. – 2020. – V. 23. – № 5. – P. 313–317. In Russian].
7. Бучкова Т.Н. и др. Причины несвоевременной вакцинации против гепатита В // Детские инфекции. – 2012. – № 3. – С. 36–38. [Buchkova T.N. et al. Reasons for late vaccination against hepatitis B // Detskie infekcii. – 2012. – № 3. – P. 36–38. In Russian].
8. Ясаков Д.С. и др. Иммунологическая эффективность вакцинации против гепатита В при нарушениях графика вакцинации здоровых детей и больных с хроническими формами патологии // Российский педиатрический журнал. – 2021. – Т. 24. – № 3. – С. 163–167. [Yasakov D.S. et al. Immunological efficacy of vaccination against hepatitis B in cases of violations of the vaccination schedule of healthy children and patients with chronic forms of pathology // Rossijskij pediatričeskij zhurnal. – 2021. – V. 24. – № 3. – P. 163–167].
9. Всемирная организация здравоохранения. Еженедельный эпидемиологический бюллетень. – 2017. – Т. 27. – № 92. – С. 369–392. [World Health Organization. Weekly epidemiological bulletin. – 2017. – V. 27. – № 92. – P. 369–392. In Russian] URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255841/WER9227-rus.pdf?sequence=5&isAllowed=y>.
10. Zuckerman J.N. Protective efficacy, immunotherapeutic potential, and safety of hepatitis B vaccines // J. Med. Virol. – 2006. – V. 78. – P. 169–177.
11. Ponde R.A.A. Expression and detection of anti-HBs antibodies after hepatitis B virus infection or vaccination in the context of protective immunity // Arch. Virol. – 2019. – V. 164. – № 11. – P. 2645–2658.