

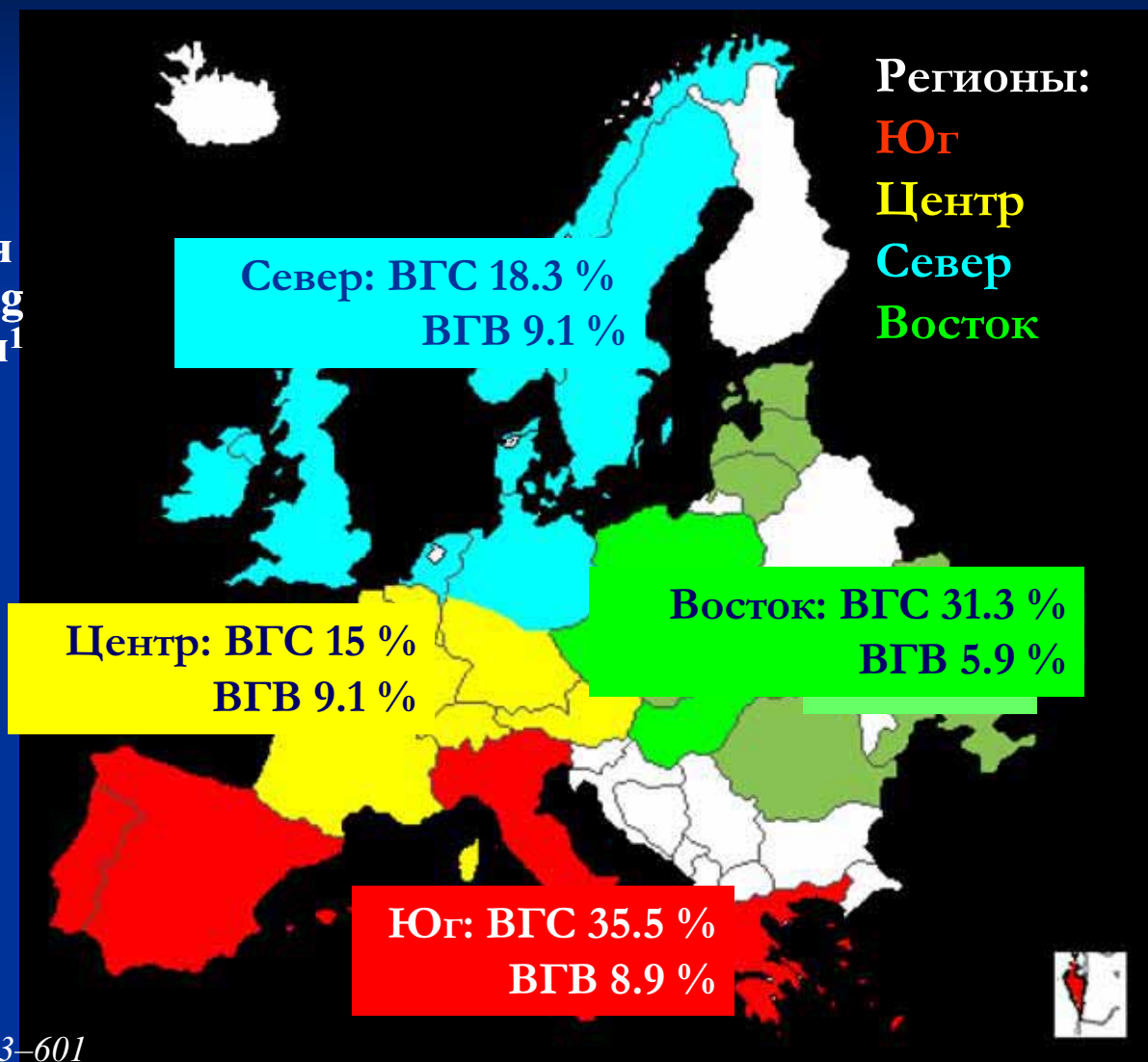
# **Хронический гепатит В у больных ВИЧ-инфекцией**

**Кравченко А.В.**

**Федеральный научно-методический центр  
по профилактике и борьбе со СПИДом  
Роспотребнадзора**

# EuroSIDA когорта: Распространенность ВГВ и ВГС инфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов

- Среди 9802 участников EuroSIDA когорты:
  - В начале исследования анализ крови на HBsAg 5728 сделан пациентам<sup>1</sup>
    - 498 (8.7%) положительных результата<sup>1</sup>
  - Анализ крови на AT HCV сделан 5957 пациентам<sup>2</sup>
    - 1960 (33%) положительных результата<sup>2</sup>

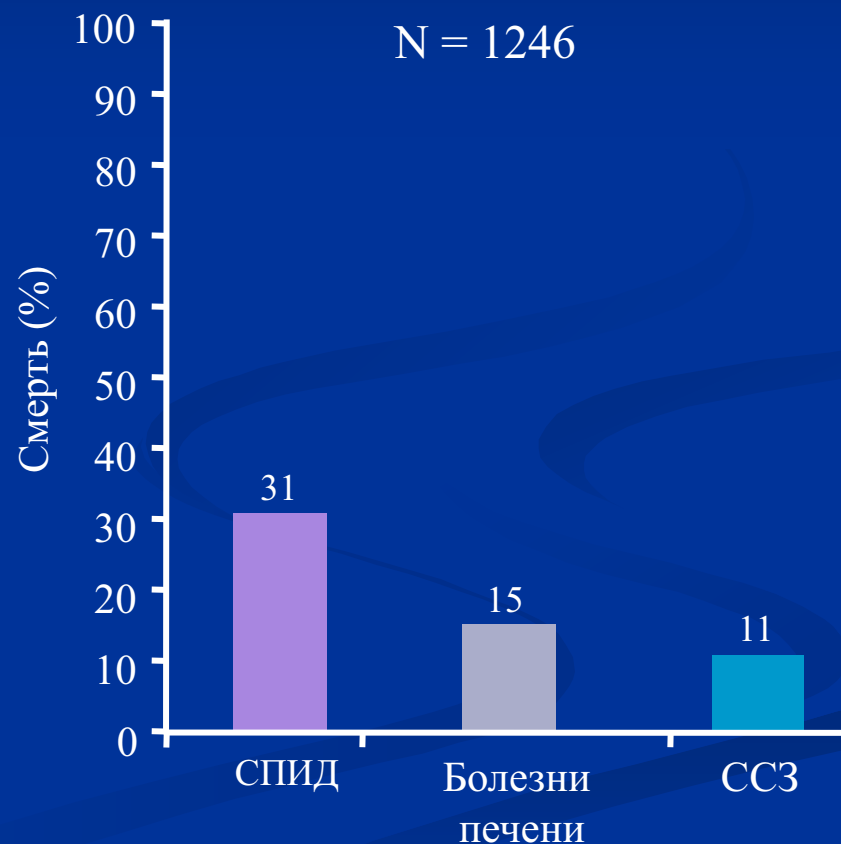


Konopnicki D, et al. AIDS 2005;19:593–601

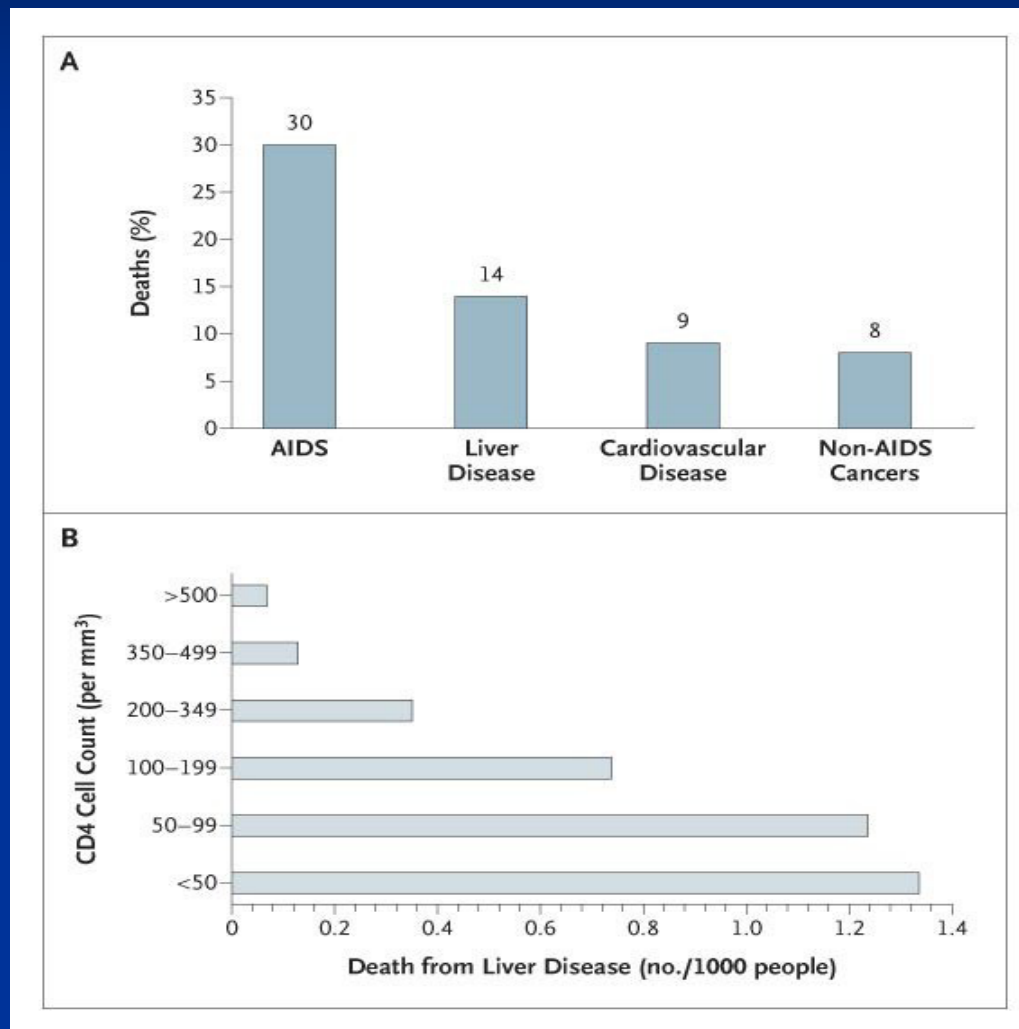
Rockstroh J, et al. J Infect Dis 2005;192:992–1002

# Заболевания печени – одна из основных причин летальных исходов у больных ВИЧ-инфекцией

- Исследование D:A:D (N = 23,441)
  - Наблюдение, медиана: 3.5 года
- Исходно:
  - СПИД: 26.4%
  - HCV –полож.: 22.5%
  - Активная HBV-инфекция: 6.8%
  - ВААРТ: 88.7%
- Смертность в течение 3.5 лет наблюдения (медиана)
  - Всего: 5.3%
  - Частота: 1.62/100 больных/год
  - Возраст (медиана): 44 года



**Частота летальных исходов среди 23,441 больных, получавших ВААРТ (Рис. А), и частота летальных исходов от заболеваний печени в зависимости от количества CD4-лимфоцитов (Рис. В)**



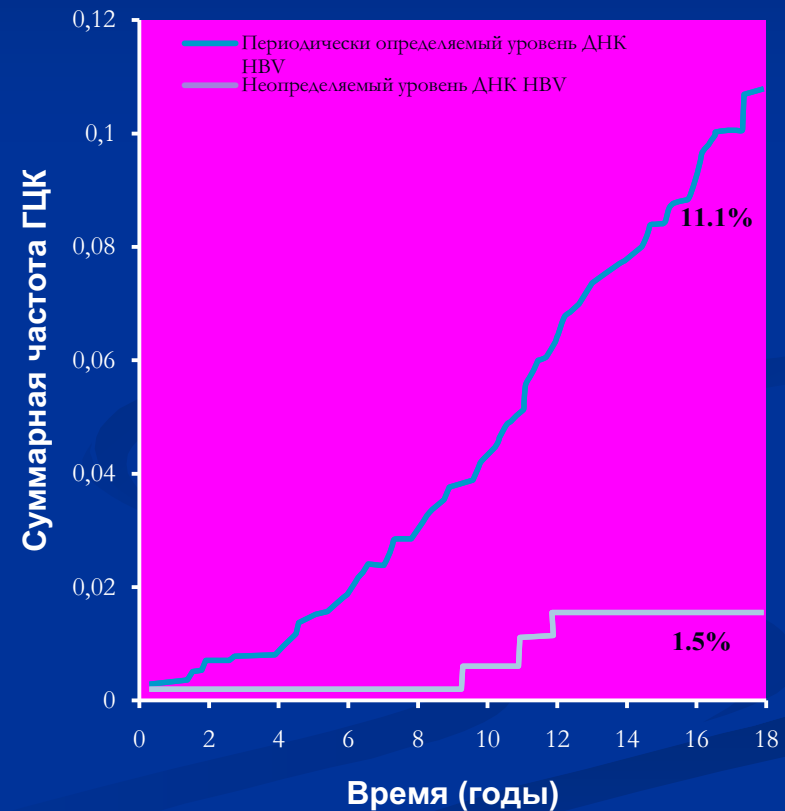
# EuroSIDA

- Из 16,505 больных ВИЧ-инфекцией в исследовании EuroSIDA, 1179 (7.1%) были HBsAg+.
- Для анализа были доступны 474 (40.2%) образца плазмы.
- Большинство пациентов: мужчины (84%), белой расы (85%), MSM (51%).
- 27% anti-HCV-позитивные.
- 13% anti-HDV-позитивные.
- 90% получали АРВТ.

# ДНК HBV и риск гепатоцеллюлярной карциномы

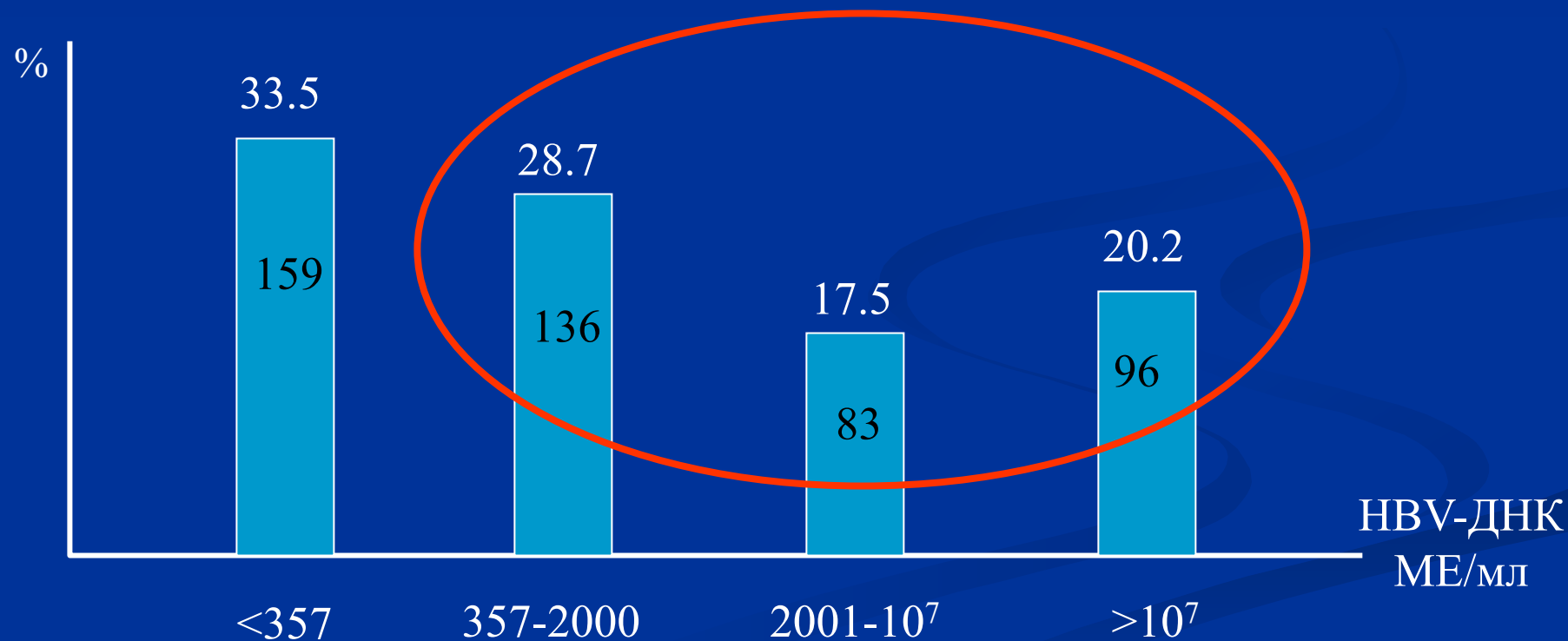
- 1285 пациентов с исходным уровнем ДНК HBV  $\geq 10,000$  копий/мл были включены для оценки взаимосвязи ДНК HBV и ГЦК
  - У 111 впервые была диагностирована ГЦК в течение 19,321 пациенто/лет наблюдения
- Снижение до неопределяемого уровня ДНК HBV в плазме было наиболее важным предиктором снижения риска развития ГЦК [HR: 0.28 (95% CI, 0.08-0.98)]
- У пациентов с неопределяемым уровнем ДНК HBV DNA риск развития ГЦК не зависел от наличия или отсутствия HBsAg, суммарная частота риска ГЦК составила 1.6% и 1.9%, соответственно ( $P=0.89$ )
- Снижение в плазме ДНК HBV до неопределяемого уровня – наиболее значимый предиктор уменьшения риска развития ГЦК

Уровень ДНК HBV и риск ГЦК



## Уровни репликации HBV

- Уровень репликации ДНК HBV был определен в 315 (67.5%) из 474 образцов плазмы больных ВИЧ-инфекцией.



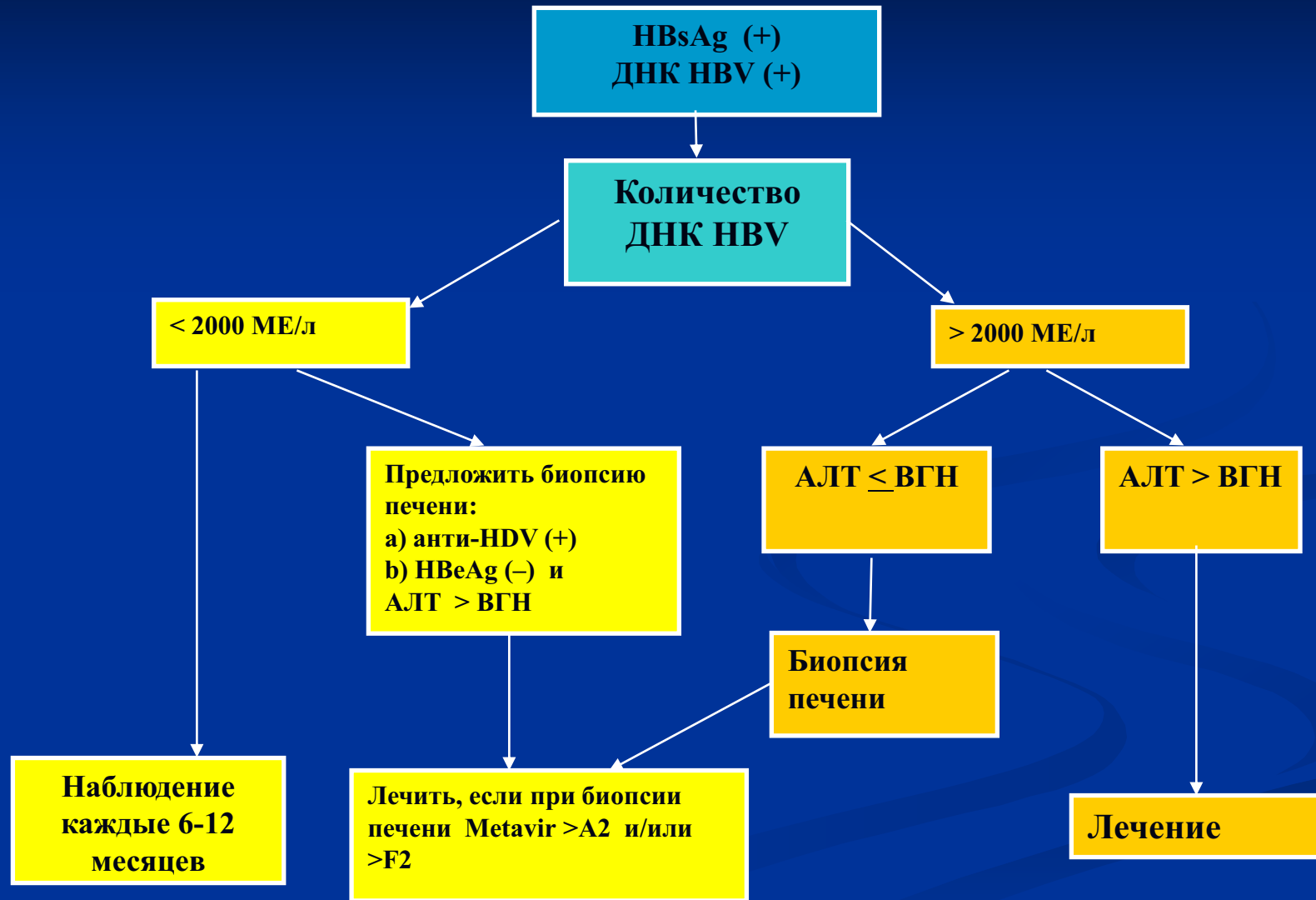
# Генотипы HBV у больных ВИЧ-инфекцией в Европе

- Генотип HBV был определен в 167 (53%) из 315 образцов плазмы больных ВИЧ-инфекцией с наличием ДНК HBV.

Генотип HBV	%
A	72.9
D	17.1
G	1.8
E	1.2
F	1.2
C	0.6
Несколько	5.9



# Показания для терапии ХГВ у больных ВИЧ-инфекцией



# Терапия ХГВ у больных ВИЧ-инфекцией



# Лечение больных ВИЧ/ХГВ сочетанной инфекцией

- Больных сочетанной ВИЧ/ХГВ-инфекцией, которым показано лечение ХГВ, следует лечить<sup>[1]</sup>
  - Больным с ремитирующим или легким повышением уровней АЛТ (1-2 раза выше ВГН) целесообразно провести пункционную биопсию печени

Не получает или не показана АРВТ*	Планируется АРВТ	Уже получает АРВТ
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Терапия противовирусными препаратами не активными против ВИЧ, ПегИФН или ADV 10 мг + LdT</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Терапия препаратами активными против обоих вирусов : предпочтительно TDF + (FTC или ЗТС) + 1 или более антиретровирусных препаратов</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Если схема АРВТ не включает препаратов, активных против HBV, можно добавить ПегИФН или ADV</li> <li>■ Если есть резистентность к ЗТС, добавить TDF или ETV (альтернатива)</li> </ul>

\* Рекомендации DHHS предлагают всем пациентам с сочетанной инфекцией ВИЧ/ХГВ, которым показано лечение ХГВ, назначить схему ВААРТ, включающую 2 препарата с активностью против HBV.<sup>[2]</sup>

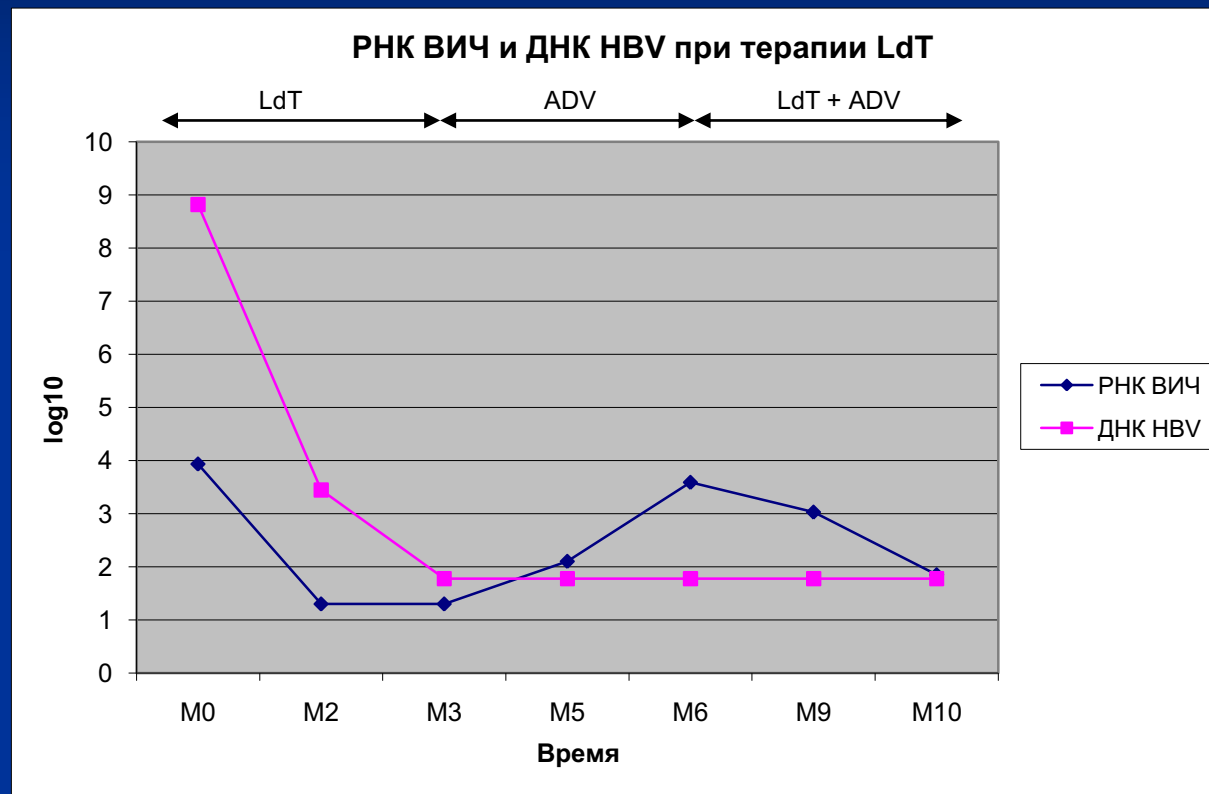
# Влияние полиморфизма IL-28 у HBeAg(+) больных на эффективность терапии ПегИФН

- Полиморфизм IL-28 ассоциирован с частотой УВО при терапии HCV-инфекции
- Исследовали является ли полиморфизм гена IL-28 rs12979860 (CC/CT/TT) и rs12980275 (AA/AG/GG) предиктором сероконверсии по HBeAg на конец терапии (EOT) и при дальнейшем наблюдении (FU) у больных, получавших ПегИФН (N=205)
- Заключение: генотип IL28B – независимый предиктор сероконверсии HBeAg к концу терапии

Сероконверсия HBeAg к окончанию терапии

Варианты	OR	P
AA генотип (против AG/GG)	3.16	0.013
CC генотип (против CT/TT)	2.68	0.036
ΔНК HBV (log ME/мл)	0.58	0.003
HBV генотип		0.050
A	Референсное значение	
B	0.57	NS
C	0.50	NS
D	0.15	<0.05
ALT (x ULN)	1.06	0.400
Старший возраст	1.04	0.025

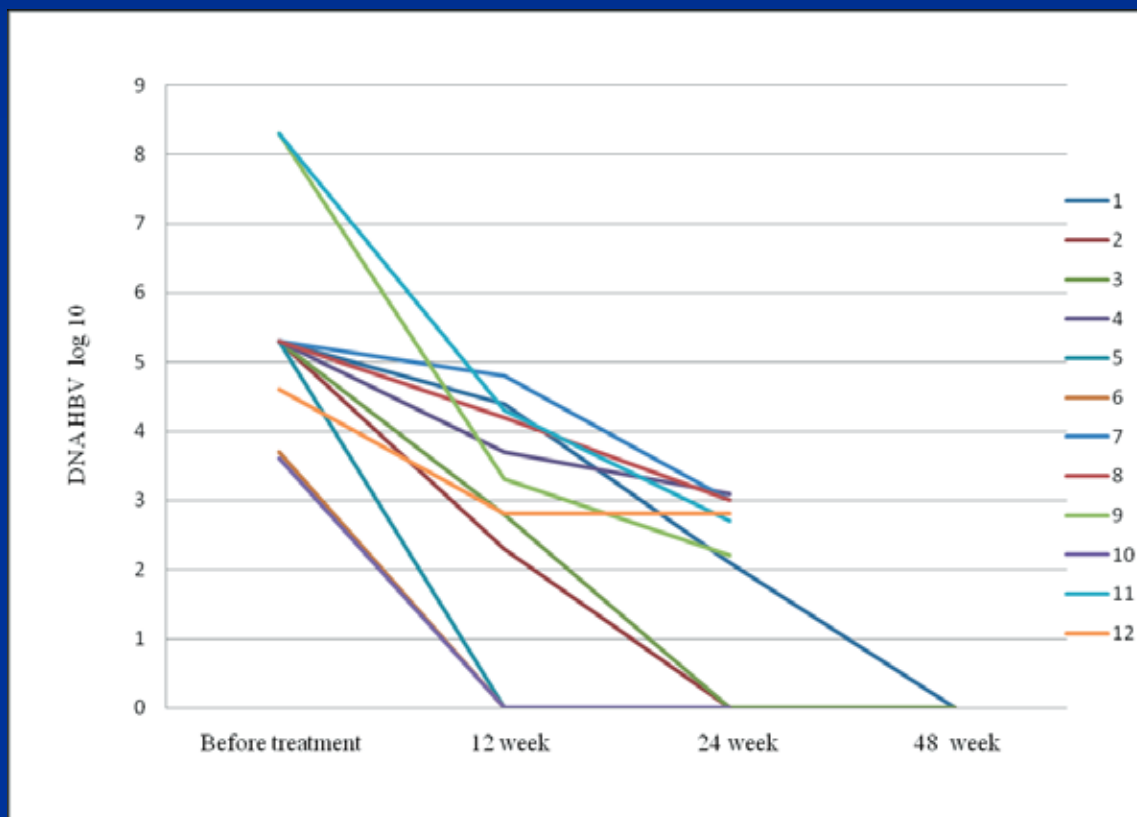
# Телбивудин



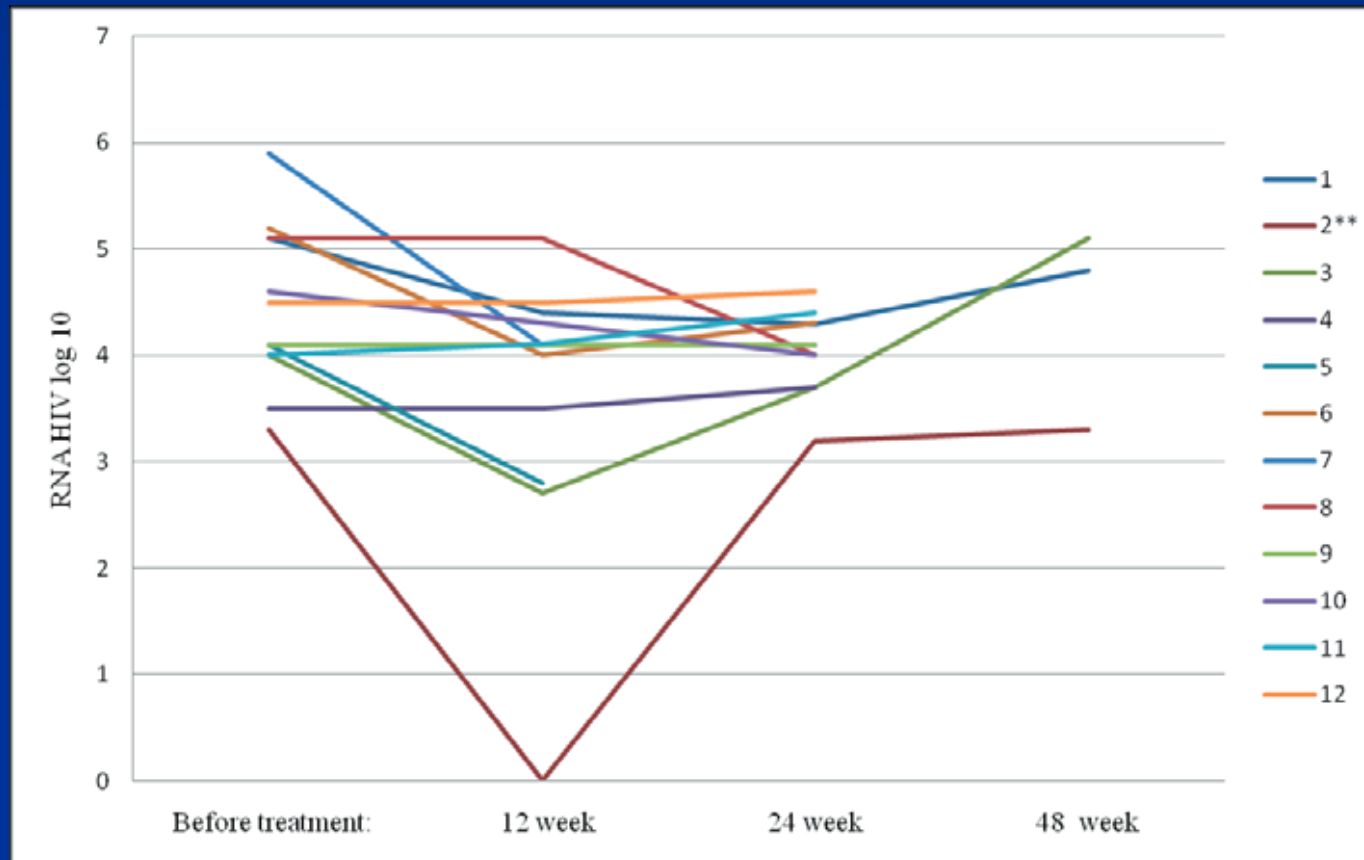
Не обнаружено резистентности ВИЧ

# Динамика снижения уровня ДНК HBV у больных в процессе лечения LdT

12 больных сочетанной инфекцией (ВИЧ/ХГВ), не получающие ВААРТ (CD4-клетки – 450-624/мм<sup>3</sup>) получали лечение телбивудином (600 мг/день)



# Динамика РНК ВИЧ у больных в процессе лечения ЛдТ



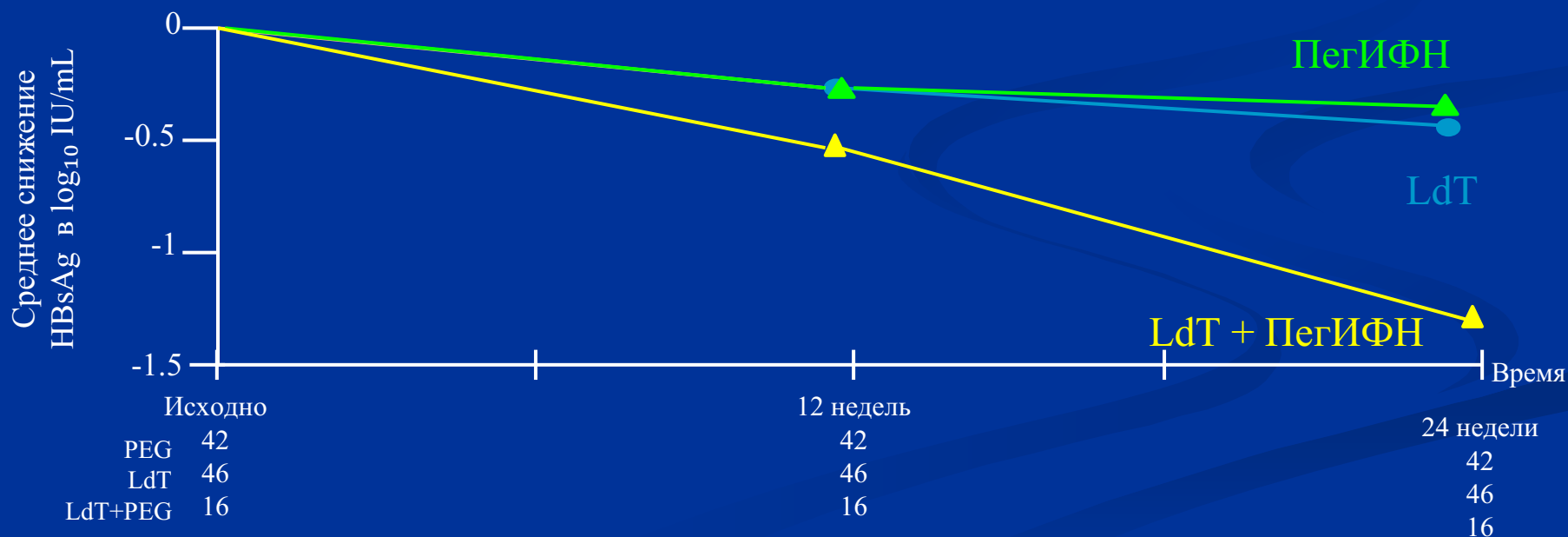
# Терапия хронического гепатита В ПегИФН и Телбивудином

- 159 HBeAg(+) больных рандомизированы:
  1. LdT (n=55)
  2. ПегИФН (n=54)
  3. LdT + ПегИФН (n=50)
- Исследование завершено преждевременно из-за высокой частоты периферической невропатии (ПН)
- Терапия прекращена из-за высокой частоты НЯ
  - LdT, 7%; ПегИФН, 6%; LdT+ПегИФН, 18%
  - 9 серьезные НЯ вследствие ПН: 16% (8/50) LdT+ПегИФН; 2% (1/54) LdT



# При комбинированной терапии снижение HBsAg было наибольшим

- 110 больных завершили 24 недели
  - Неопределяемый уровень ДНК HBV: 71% LdT + ПегИФН против 35% LdT против 7% ПегИФН
  - Наиболее быстрое снижение HBsAg при LdT + ПегИФН



# Рекомендации 2011 DHHS: Когда начинать АРВТ?

Клиническая категория	Количество CD4 клеток (клетки/мм <sup>3</sup> )	Рекомендации 2011 DHHS	Сила и доказательность рекомендаций
СПИД-индикаторные болезни	Любое кол-во	Лечить	A-I
Бессимптомное течение ВИЧ-инфекции	<350	Лечить	
	350 - 500	Лечить	A/B-II: 55% A против 45% B
	>500	Лечить/ Факультативно	B/C-III: 50% B против 50% C
Беременность, ВИЧ-связанная нефропатия, ВИЧ/ХГВ, когда показано лечение ХГВ	Любое кол-во	Лечить	A-III

*DHHS Adults and Adolescents Guidelines. January 10, 2011.*

# Предпочтительные режимы

**Предпочтительные режимы:** режимы с оптимальной и длительной эффективностью, хорошей переносимостью и профилем токсичности, удобные и легкие для применения

На основе ННИОТ	▪ <b>EFV/TDF/FTC</b>
На основе «усиленных» ИП	▪ <b>ATV/RTV + TDF/FTC</b>
	▪ <b>DRV/RTV + TDF/FTC</b>
На основе ингибитора интегразы	▪ <b>RAL + TDF/FTC</b>

*DHHS Adults and Adolescents Guidelines. January 10, 2011.*

<http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/AdultandAdolescentGL.pdf>

# Альтернативные режимы

**Альтернативные режимы:** режимы с хорошей эффективностью и переносимостью, которые, однако, могут иметь потенциальные неудобства по сравнению с предпочтительными режимами; для ряда пациентов альтернативные режимы могут быть предпочтительными

Основанные на ННИОТ	▪ EFV + (ABC or ZDV) + 3TC
	▪ NVP + ZDV/3TC
Основанные на «усиленных» ИП	▪ ATV/RTV + (ABC or ZDV) + 3TC
	▪ FPV/RTV (QD or BID) + ([ABC or ZDV] + 3TC) or <b>TDF/FTC</b>
	▪ LPV/RTV (QD or BID) + ([ABC or ZDV] + 3TC) or <b>TDF/FTC</b>
	▪ SQV/RTV + <b>TDF/FTC</b>

*DHHS Adults and Adolescents Guidelines. January 10, 2011.*

<http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/AdultandAdolescentGL.pdf>

# Распределение пациентов по уровню ДНК HBV в соответствии с применяемыми препаратами на момент тестирования

ДНК HBV (МЕ/мл)	Все больные	Нет APBT и терапии ХГВ	APBT с 3ТС (нет TDF)*	APBT с TDF (+/- 3ТС/FTC)	APBT без анти-HBV препаратов
	N=474	N=78	N=270	N=22	N=103
<357 (авиремия)	159	21 (26.9%)	95 (35.2%)	10 (45.4%)	33 (32.0%)
357 - 2,000	136	27 (34.6%)	77 (28.3%)	8 (36.4%)	24 (23.3%)
2,001 - 10 <sup>7</sup>	83	11 (14.1%)	56 (20.6%)	4 (18.2%)	12 (11.6%)
>10 <sup>7</sup>	96	19 (24.4%)	43 (15.9%)	0 (0)	34 (33.1%)

# Частота развития резистентности ВГВ к ламивудину у больных ХГВ и смешанной инфекцией ВИЧ+ХГВ



Lai C, et al. N Engl J Med. 1998;339:61-68.  
Leung NWY, et al. Hepatology. 1999;30:59.  
Chang T, et al. Antivir Ther. 2000;5:44A.

# Сравнение ЗТС и TDF у больных сочетанной инфекцией (HIV/HBV+)

- Многоцентровое, открытое, рандомизированное исследование (48 недель) эффективности TDF в сравнении с ЗТС или TDF + ЗТС
- N = 59 HIV/HBV+; ЗТС-ранее не леченные (n=27) или леченные (n=32)
  - Медиана ДНК HBV 7.5-8.2 log<sub>10</sub> c/ml, медиана ALT 35-77 МЕ/л.
  - ЗТС-ранее не леченым больным добавили TDF через 24 недели

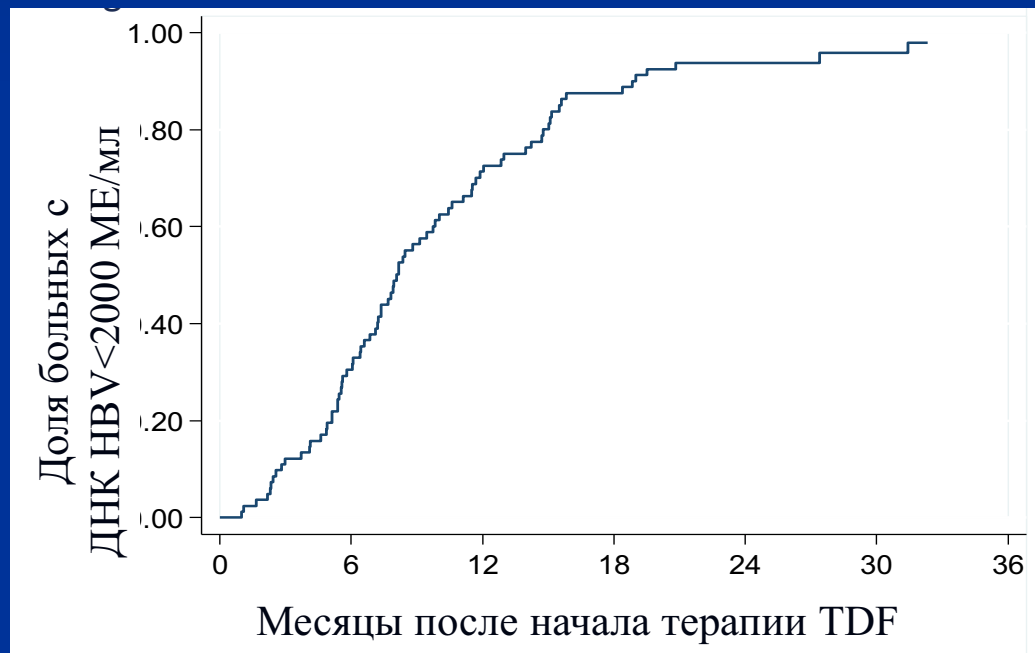
Группы (n)	ЗТС-леченные			ЗТС-не леченные		
	TDF (12)	ЗТС (9)	TDF/ЗТС (11)	TDF (10)	ЗТС (11)	TDF/ЗТС (6)
Мед. Изменен. HBV DNA (W24)	-3.41*	-0.82	-3.93*	-4.66*	-3.31	-5.03*
Мед. Изменен. HBV DNA (W48)	-3.07	-2.50	-4.50	-5.41	-4.55	-6.23
HBV DNA <400 c/ml (W24)	2	0	4*	4	4	3
HBV DNA <400 c/ml (W48)	4	1	6	3	7	2
Нормализация ALT (W48)	7	5	8	7	9	5
HBeAg- (W48)	2	0	3	3	5	2

\* p<.05 в сравнении с группой только получавших ЗТС, как ранее леченных, так и не леченных

- В группе больных, получавших TDF + ЗТС, не выявлено резистентности к ЗТС через 24 и 48 недель
- **Заключение:**
  - ЗТС- не получавшие: TDF + ЗТС более эффективно, чем только ЗТС
  - ЗТС-леченные: нецелесообразно продолжать прием ЗТС

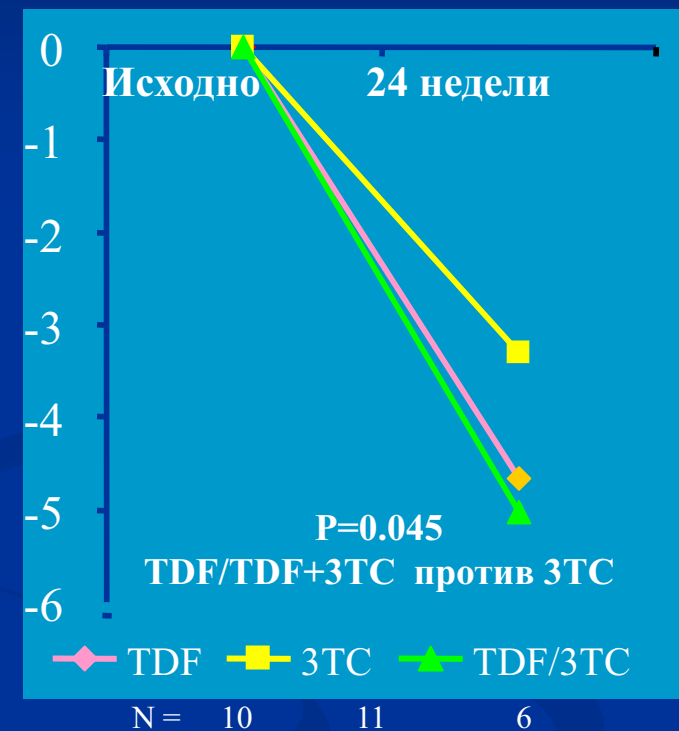
# Тенофовир

- Французская когорта ВИЧ/ХГВ<sup>1</sup>: 165 больных на TDF ( 3TC/FTC, 80% LAM-R)



- 98% <2000 UI/ml
- 0 не ответивших, 2/165 mild rebounders (<10000UI/mL)
- Резистентность?

<sup>1</sup>Lacombe K, CROI 2009. <sup>2</sup>Lewin R, Hepatol 2009



- TDF/3TC > только 3TC, но не TDF у HBV «наивных»
- Нет преимуществ в продолжении 3TC у леченных HBV-больных с вирусемией
- Нет различий между добавлением TDF или заменой на TDF



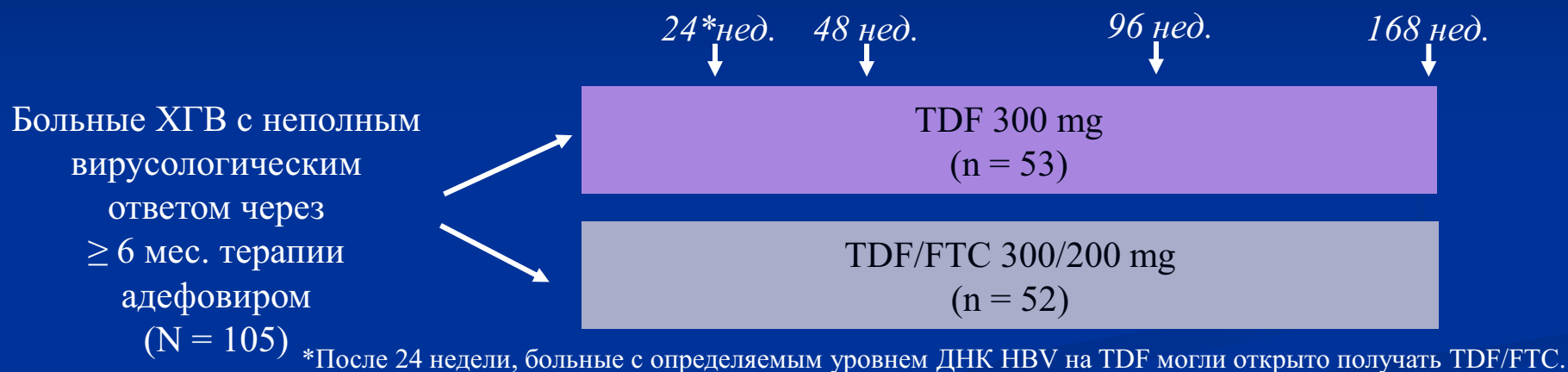
# Лечение TDF больных ХГВ/ВИЧ

- Вирусологические исходы лечения ХГВ TDF<sup>1</sup>
  - 168 больных ХГВ/ВИЧ получали схемы терапии, включавшие TDF
    - Исходно медиана ДНК HBV – 3.22 log<sub>10</sub> МЕ/мл (IQR: 2.16 – 6.58)
  - У 150 (89.3%) ДНК HBV <2000 МЕ/мл; медиана времени до <2000 – 9.1 месяцев
  - Достоверное снижение уровней АЛТ и АСТ
  - Среди 18 больных с ДНК HBV >2000, у 2 возврат репликации, у 4 периодические подъемы уровня ДНК
    - При секвенировании у 4 из 5 был обнаружен полиморфизм L217R HBV генотипа А2
- Улучшение фиброза печени при терапии TDF<sup>2</sup>
  - 130 больных получали лечение TDF (76% также получали ЗТС или FTC)
  - Стадии фиброза печени оценивали по Fibrometre<sup>®</sup> до начала терапии и через 36 месяцев лечения
  - У 56 больных с наиболее выраженными стадиями фиброза (F3-F4) отметили достоверное улучшение
  - У больных с менее выраженными стадиями фиброза изменений выявлено не было

1. Lacombe K, et al. 16th CROI; Montreal, Canada; February 8-11, 2009. Abst. 100.

2. Lacombe K, et al. 16th CROI; Montreal, Canada; February 8-11, 2009. Abst. 815.

# Монотерапия TDF по сравнению с TDF/FTC у больных ХГВ, имевших репликацию HBV после лечения Адефовиром



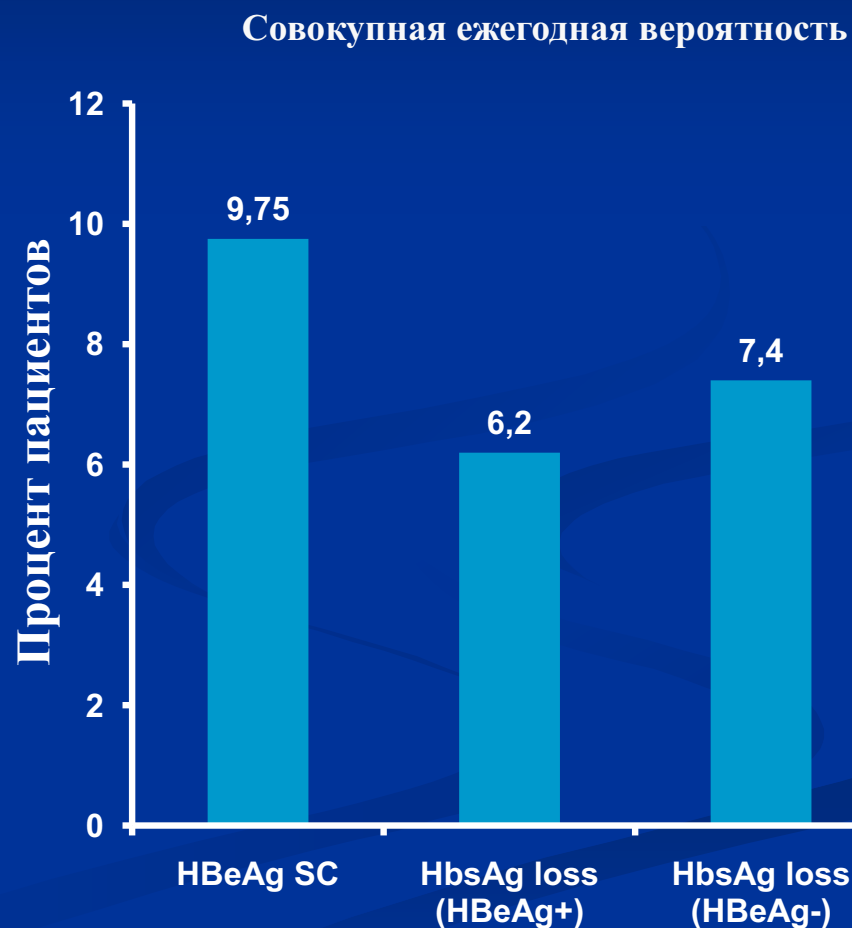
- Через 48 недель, у 81% больных, сначала получавших TDF или TDF/FTC, ДНК HBV < 400 копий/мл<sup>[1]</sup>
- У 13/13 больных, исходно имевших резистентность HBV к LAM и у 9/10 - к ADV, через 168 недель терапии ДНК HBV < 400 копий/мл

Результаты через 168 недель <sup>[2]</sup>	TDF	TDF/FTC
ДНК HBV < 400 копий/мл (69 МЕ/мл), % (ITT, NC = F)	82	82
Исчезновение HBeAg (LOCF)	21	23
Сероконверсия HBeAg (LOCF)	13	13
Исчезновение или сероконверсия HBsAg (LOCF)	6	0

1. Berg T, et al. Gastroenterology. 2010;139:1207-1217. 2. Berg T, et al. AASLD 2010. Abstract 136.

## Высокая частота сероконверсии HBeAg и потери HBsAg у больных ВИЧ/ХГВ, получавших TDF + FTC

- Исследуемая когорта (Австрия)
- 107 больных с ВИЧ/ХГВ
  - 78% мужчины
  - 65% HBeAg(+)
  - ДНК HBV  $4.35 \log_{10}$  МЕ/мл
  - АРВТ включала TDF (62%), FTC (30%) или ЗТС (46%)
- Медиана наблюдения 61 месяц:
  - ~90% - ДНК HBV <350 МЕ/мл
  - 56% - сероконверсия по HBeAg
  - 6.6 – 7.9% - исчезновение HBsAg
- Частота сероконверсии и исчезновения HBsAg была выше в группе больных, получавших TDF/FTC или ЗТС по сравнению с только TDF (P>0.05)



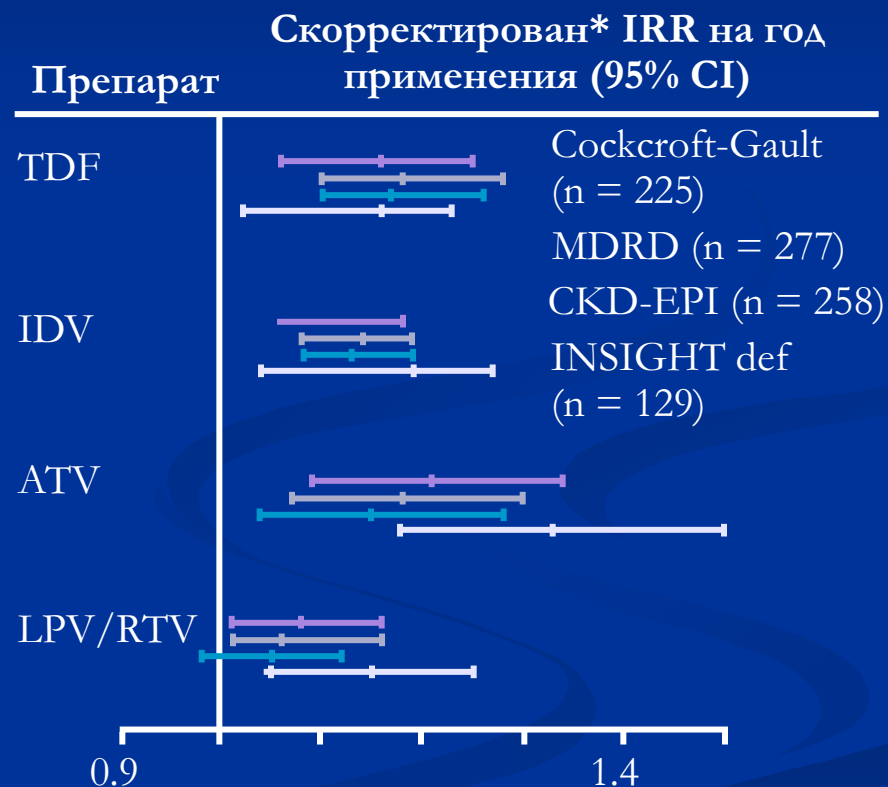
# Эффективность в течение более 5 лет терапии Тенофовиром/Эмтрицитабином больных сочетанной инфекцией ВИЧ/ХГВ

- 110 больных ВИЧ/ХГВ
  - 63 HBeAg(+); 36 HBeAg(-)
- Получали лечение LAM (n=42) или TDF + FTC (n=58) в составе ВААРТ
- Сероконверсия HBeAg
  - LAM (21%),
  - TDF (50%), или TDF + FTC (57%)
- Исчезновение HBsAg
  - HBeAg(+)
    - LAM (8%)
    - TDF (25%) или TDF + FTC (29%)
  - HBeAg(-)
    - LAM (11%)
    - TDF (27%) или TDF + FTC (36%)
- Заключение: В результате терапии TDF + FTC выше частота сероконверсии HBeAg и исчезновения HBsAg

Ответ ХГВ на ВААРТ		
Наблюдение (месяцы)	83	
Биохимический ответ	76%	
HBeAg(+)	68%	P=0.0328
HBeAg(-)	88%	
Подавление репликации HBV	94%	
HBeAg(+)	93%	P=0.814
HBeAg(-)	96%	
Суммарная сероконверсия HBeAg	47%	
Суммарное исчезновение HBsAg	22%	
Исчезновение HBsAg у HBeAg(+)	19%	P=0.107
Исчезновение HBsAg у HBeAg(-)	26%	

# EuroSIDA: Суммарное применение АРВП и риск развития хронического заболевания почек (ХЗП)

- 6843 больных ВИЧ-инфекцией в исследовании EuroSIDA, у которых  $\geq 3$  раза измеряли креатинин сыворотки и массу тела
  - Наблюдение 21,482 пациенто-лет
- Суммарное применение TDF, ATV, LPV/RTV или IDV было связано с повышенном риском развития ХЗП
- Риск ХЗП после отмены TDF оставался повышенным в течение 1 года
  - В течение 12 мес., IRR: 4.05 (2.51-6.53)
  - После 12 мес., IRR: 1.12 (0.63-1.99)
- Риск ХЗП после отмены ATV или LPV/RTV соответствовал риску у больных, никогда не получавших эти препараты



\*Скорректирован для исходного eGFR, развития СПИДа за время наблюдения, применения нефротоксичных препаратов, числа CD4+ клеток, возраста, уровня РНК ВИЧ-1, любого ССЗ, артериальной гипертензии, диабета, HCV-инфекции, онкозаболеваний (не-СПИД) и пола пациентов.

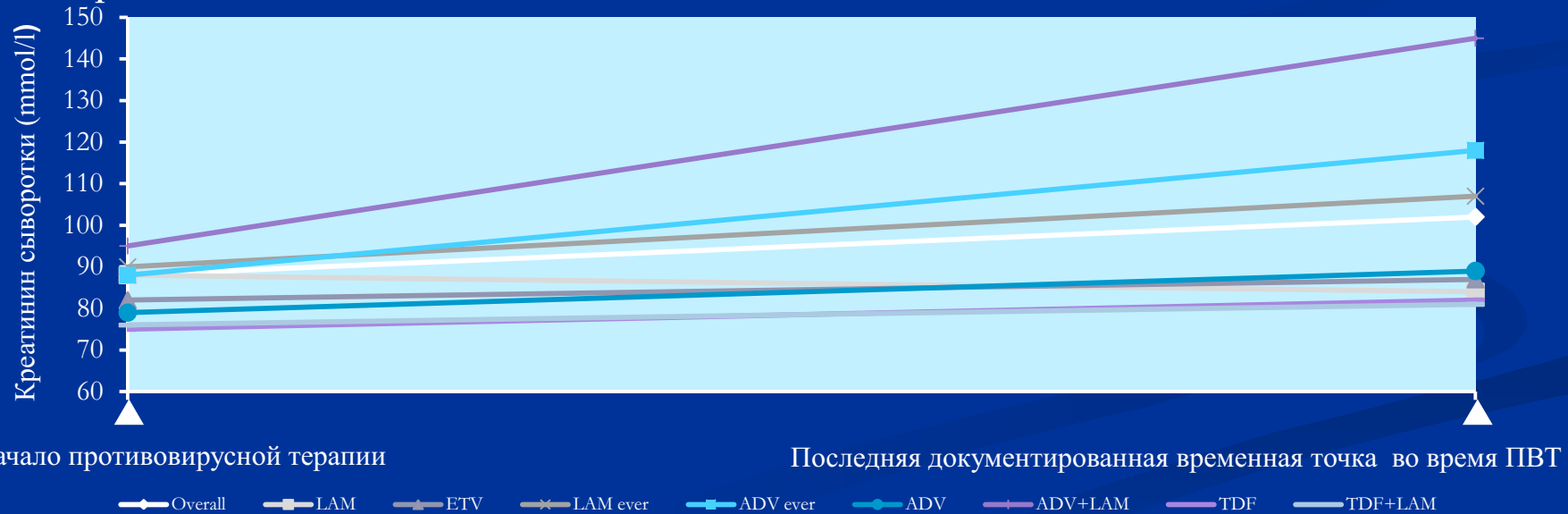
# Факторы риска связанные с развитием ХЗП при терапии IDV или TDF

**Table 3** Logistic regression analysis of factors associated with chronic kidney disease (CKD)

	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	OR	95% CI	P-value	OR	95% CI	P-value
Indinavir (IDV)						
Age < 50 years*	1			1		
Age ≥ 50 years*	6.00	(1.70–21.4)	0.006	4.92	(1.31–18.4)	0.02
Duration of IDV therapy <sup>††</sup>	1.34	(1.06–1.69)	0.02	1.29	(1.00–1.65)	0.047
Tenofovir (TNF)						
Age < 50 years*	1			1		
Age ≥ 50 years*	12.1	(4.82–30.2)	<0.001	5.42	(1.71–16.8)	0.004
Duration of HIV infection <sup>‡</sup>	1.10	(1.02–1.19)	0.01	0.90	(0.80–1.11)	0.594
Duration of prior ART <sup>‡</sup>	1.24	(1.11–1.37)	<0.001	1.22	(1.00–1.50)	0.048
GFR ≥ 90 mL/min*	1			1		
GFR 75–89 mL/min*	7.10	(1.67–29.9)	0.008	4.10	(0.91–18.3)	0.066
GFR 60–74 mL/min*	39.0	(10.2–148.7)	<0.0001	17.2	(3.91–74.9)	<0.0001

# Нарушения со стороны почек у больных ХГВ в Европе

- В исследовании оценивали преобладание и выраженность нарушений функции почек у больных ХГВ (N=381)
- Исходно у 81% больных функция почек была в норме (GFR > 80ml/min)
  - У 15% выявлены легкие нарушения (GFR 50-80ml/min)
  - У 4% - нарушения средней степени выраженности (GFR < 50ml/min)
- Выявлены незначительные различия в изменении почечных канальцев у больных, получавших и не получавших лечения
- У 5% больных выявляли глюкозурию и у 11% - протеинурию
- Применение адефовира, но не тенофовир было связано с повышением частоты нарушений со стороны почек

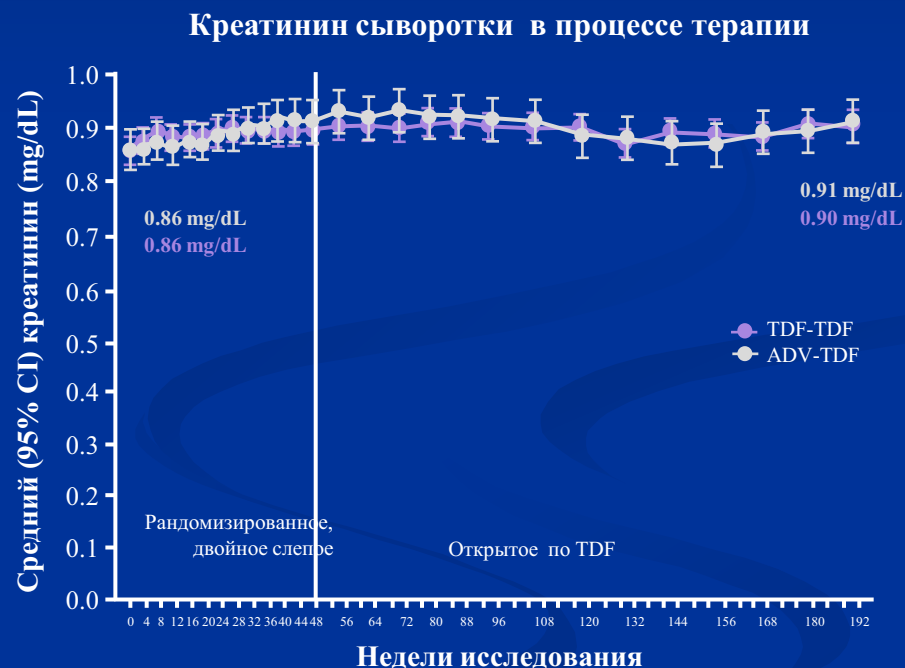


# Исследования GS-102/103: терапия Тенофовиром больных HBeAg(-) и (+) в течение 4 лет и безопасность со стороны почек

Резюме по суммарной открытой безопасности  
почек (48-192 недели)

Исследование 102: HBeAg(-)	TDF-TDF (n=235)	ADV-TDF (n=112)
Подтвержденное ↓ Фосфора <2 mg/dL	1%	2%
Подтвержденное ≥0.5 mg/dL креатинина	1%	<1%
Подтвержденный клиренс креатинина <50 mL/min	0	<1%

Исследование 103: HBeAg(+)	TDF-TDF (n=154)	ADV-TDF (n=84)
Подтвержденное ↓ Фосфора <2 mg/dL	<1%	1%
Подтвержденное ≥0.5 mg/dL креатинина	<1%	2%
Подтвержденный клиренс креатинина <50 mL/min	0	0

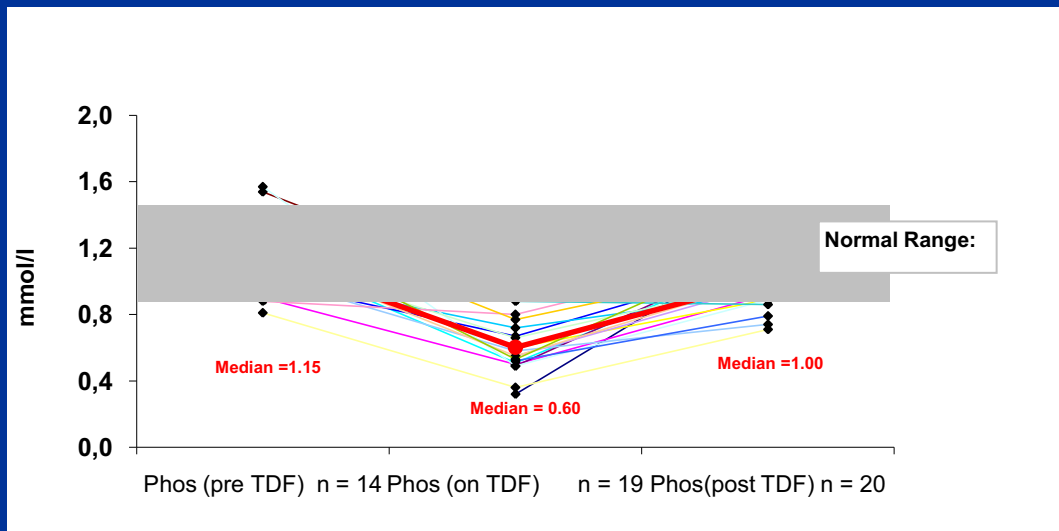
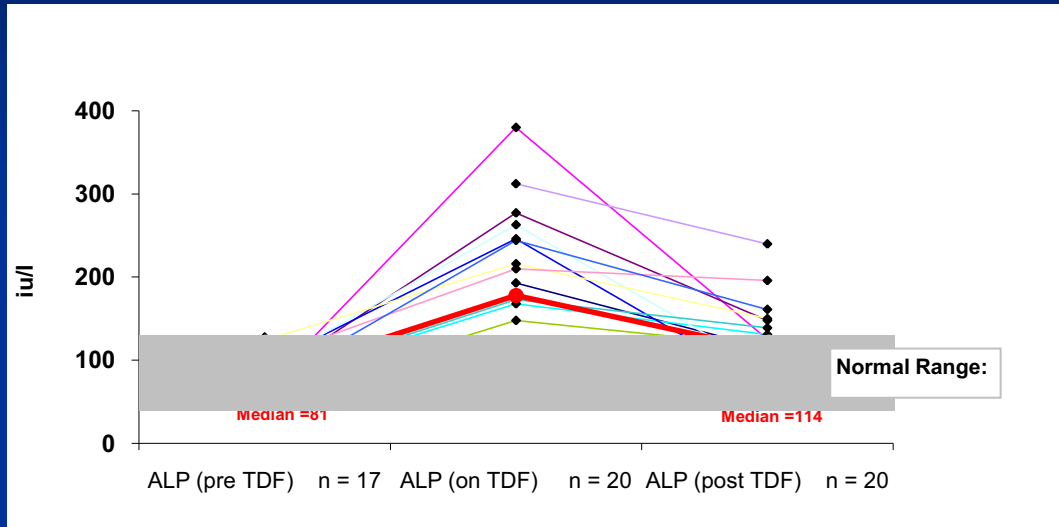


Marcellin P, et al. 61st AASLD; Boston, MA; October 29-November 2, 2010; Abst. 476.

Heathcote E, et al. 61st AASLD; Boston, MA; October 29-November 2, 2010; Abst. 477.



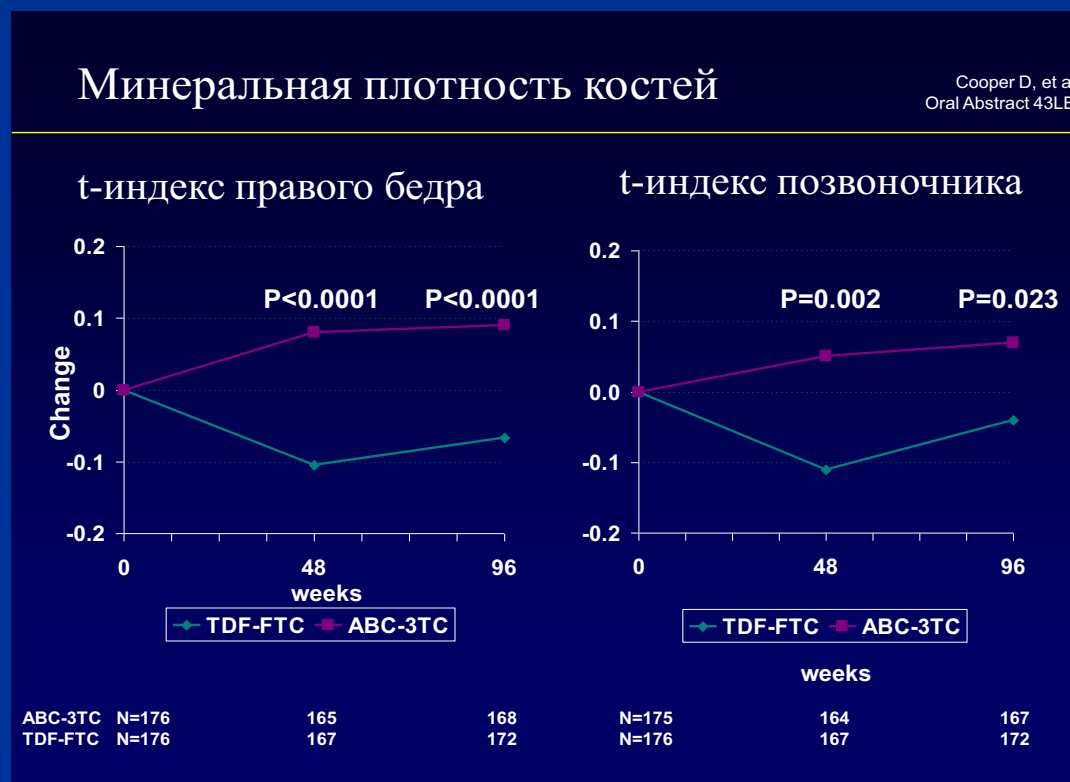
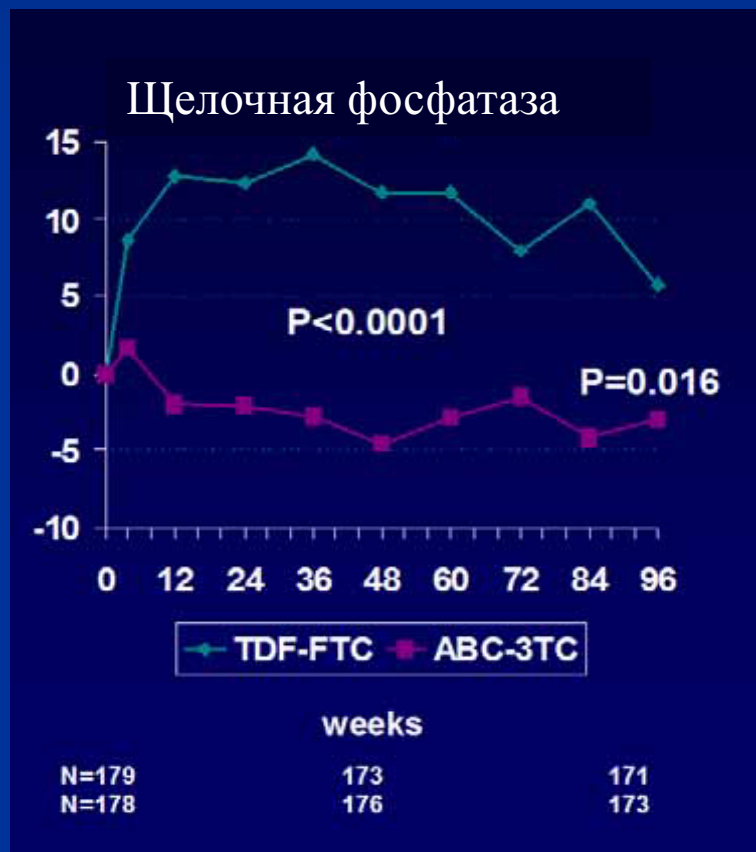
# TDF и Остеомалация



Woodward, HIV Med 2009 (e-published May 6)

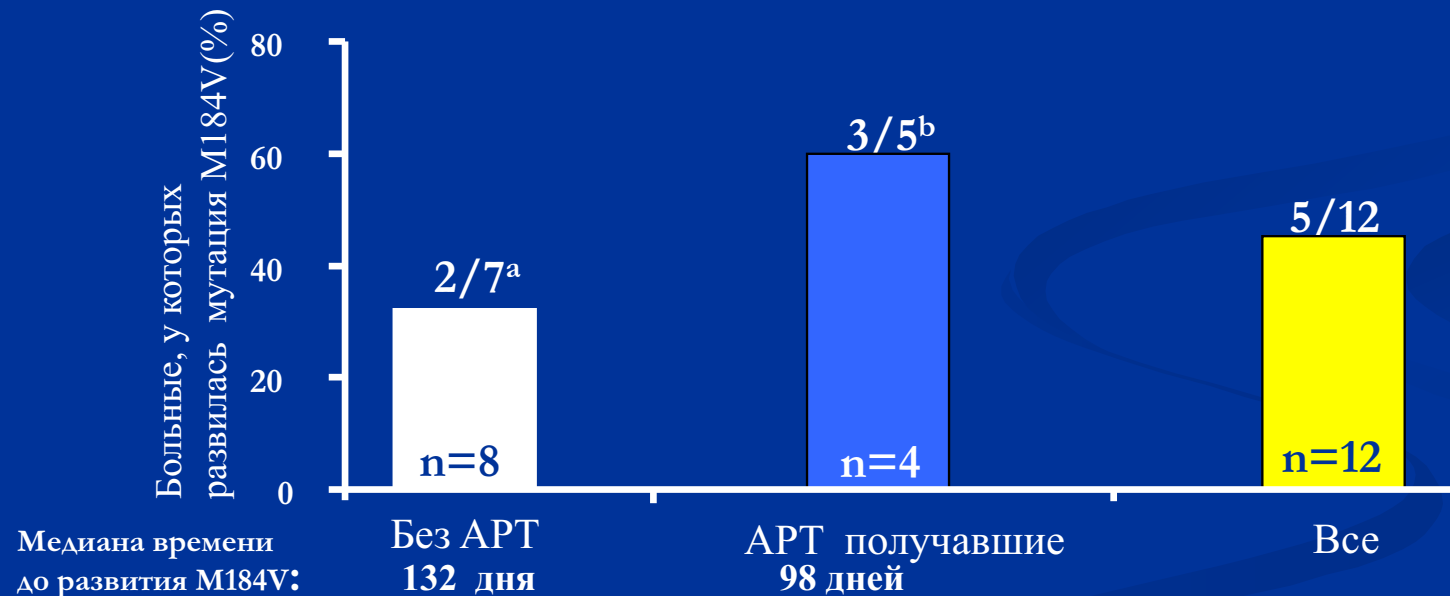
# Исследование STEAL

- 357 больных ВИЧ-инфекцией с эффективной АРВТ (РНК ВИЧ <50 копий/мл) были рандомизированы на TDF/FTC или ABC/3TC. Длительность наблюдения 96 недель



# Антиретровирусная активность ETV

- В Австралии и США 17 больных ВИЧ/ХГВ (10 не леченных и 7, получавших ранее терапию) получали ETV в качестве монотерапии ХГВ
- В результате монотерапии ETV отметили существенное снижение уровня РНК ВИЧ у значительной доли пациентов (но не у всех) и развитие мутации M184V даже у больных, ранее не получавших лечения
- Пациенты с сочетанной инфекцией ВИЧ/ХГВ не должны получать монотерапию ETV



ETV, энтекавир

<sup>a</sup>7 больным, не получавшим АРТ, до начала терапии ETV, определяли генотип ОТ ВИЧ; <sup>b</sup>2 больных уже имели мутацию M184V

# Вакцинация против HBV у больных ВИЧ-инфекцией

- Для предупреждения заражения ВГВ больным ВИЧ-инфекцией с недостаточным уровнем анти-HBs следует предложить вакцинацию, независимо от количества CD4-лимфоцитов.
- Ответ на вакцинацию ВГВ зависит от числа CD4-клеток и уровня РНК ВИЧ. Пациентам с низким числом CD4-клеток ( $< 200/\text{мм}^3$ ) и сохраняющейся репликацией ВИЧ, до проведения вакцинации, следует начать ВААРТ.
- Пациентам с анти-HBs(+) и анти-HBs (-) необходимо проверить уровень анти-HBs через 2-4 недели после первой вакцинации ВГВ. При уровне анти-HBs  $> 10$  МЕ/л дальнейшую вакцинацию можно не проводить.
- В случае неудовлетворительного ответа на вакцинацию (анти-HBs  $< 10$  МЕ/л) необходимо рассмотреть возможность повторной вакцинации. Использование двойной дозы (40 $\mu\text{г}$ ) при ревакцинации на 3-4 прививки (0, 1, 6 и 12 месяцы) может повысить уровень ответа на вакцинацию.

# Факторы риска, связанные с отсутствием ответа на HBV-вакцинацию

- Ретроспективный обзор больных, вакцинированных различными HBV-вакцинами (n=215)
- Сначала больные получили 3 инъекции стандартной однократной вакцины (СД)
  - Высокая частота не ответивших
- 30 не ответивших на СД (анти-HBs <10 МЕ/мл) получили ревакцинацию повышенной дозой (ПД)
  - На ПД частота ответа значительно выше
  - Факторы, независимо связанные с ответом на СД и ПД
  - СД: Молодой возраст, высокое число CD4+ клеток, применение вакцины Engerix-B в сравнении с вакциной Twinrix
  - ПД: высокое число CD4+ клеток
- Использование ПД возможно у больных ВИЧ-инфекцией, у которых не была достигнута сероконверсия после СД

