

Влияние вакцинации против гепатита В на риск развития этого заболевания у ВИЧ-инфицированных лиц

Michael L. Landrum^{a,b}, Katherine Huppler Hullsiek^{b,c},
Anuradha Ganesan^{b,d}, Amy C. Weintrob^{b,e}, Nancy F. Crum-Cianflone^{b,f},
R. Vincent Barthel^g, Robert J. O'Connell^{b,h}, Ann Fieberg^{b,c},
Helen M. Chunⁱ, Vincent C. Marconi^{a,b}, Matthew J. Dolan^a,
Brian K. Agan^b для исследовательской группы, действующей
в рамках программы Infectious Disease Clinical Research Program

Цель. Изучить влияние вакцинации против гепатита В на риск его развития у ВИЧ-инфицированных лиц, а также факторы риска этого заболевания у вакцинированных лиц.

Дизайн. Обсервационное когортное исследование.

Методы. Отобранные в период с 1986 по 2004 г. ВИЧ-инфицированные пациенты, которые на момент диагностирования ВИЧ-инфекции не были привиты против гепатита В и не имели серологических признаков этого заболевания, находились под непрерывным наблюдением вплоть до 2007 г. с целью определить частоту развития гепатита В. Для изучения факторов риска гепатита В использовались статистические методы расчета времени до ключевого события, такие как метод Каплана—Мейера и модель пропорциональных рисков Кокса.

Результаты. За 11 632 человеко-лет наблюдения частота развития гепатита В составила 2,01 случая на 100 человек в год [95%-й доверительный интервал (ДИ) 1,75–2,27]. Введение как минимум 1 дозы вакцины против гепатита В не снижало риска этого заболевания [нескорректированное отношение рисков (ОР) 0,86; 95% ДИ 0,7–1,1; скорректированное ОР 1,08; 95% ДИ 0,8–1,4], как и введение 3 доз и более (ОР 0,96; 95% ДИ 0,56–1,64). Гепатит В развился у 46 (11,2 %) из 409 вакцинированных участников с уровнем антител к HBsAg < 10 МЕ/л и лишь у 11 (5,1 %) из 217 вакцинированных пациентов, у которых этот показатель достигал или превышал 10 МЕ/л (ОР 0,51; 95% ДИ 0,3–1,0). У 16 (35 %) из 46 участников исследования с начальным поствакцинальным уровнем антител к HBsAg < 10 МЕ/л имела место хронизация гепатита В, в то время как среди 11 лиц, у которых этот показатель достиг 10 МЕ/л, ни одного подобного случая зарегистрировано не было ($p = 0,02$).

Выводы. В целом вакцинация против гепатита В не снижала риск его развития у ВИЧ-инфицированных лиц в изучаемой нами когорте. Однако в некоторых случаях, когда был до-

^a San Antonio Military Medical Center, Fort Sam Houston Texas, ^b Infectious Disease Clinical Research Program, Uniformed Services University, Bethesda, Maryland, ^c University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota, ^d National Naval Medical Center, Bethesda, Maryland, ^e Walter Reed Army Medical Center, Washington, District of Columbia, ^f Naval Medical Center, San Diego, California, ^g Naval Medical Center, Portsmouth, Virginia, ^h Division of Retrovirology, Walter Reed Army Institute of Research, Silver Spring, Maryland, ⁱ Naval Health Research Center, San Diego, California, USA.

Автор, ответственный за переписку: Michael L. Landrum, MD, Infectious Disease Service, Brooke Army Medical Center, 3851 Roger Brooke Dr, MCHC-MDI, Fort Sam Houston, TX 78234, USA.

Tel: +1 210 916 2839; fax: +1 210 916 2121; e-mail: mlandrum@idcrp.org

Получено 29 октября 2008 г.; получено с поправками 12 января 2009 г.; принято в печать 9 апреля 2009 г.

DOI:10.1097/QAD.0b013e32832cd99e

© 2010 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

Сокращения: HBsAg — ядерный антиген вируса гепатита В; HBsAg — поверхностный антиген вируса гепатита В;

HBV — вирус гепатита В; АРТ — антиретровирусная терапия; ВААРТ — высокоактивная антиретровирусная терапия;

стигнут положительный серологический ответ на вакцинацию, она все же имела защитный эффект в отношении предупреждения инфекции, в т. ч. хронической. Для того чтобы повысить эффективность вакцинации ВИЧ-инфицированных лиц против гепатита В, необходимо увеличить их охват вакцинацией и усилить иммуногенность вакцины.

© 2010 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

AIDS 2010, **24**:545–555

Ключевые слова: вакцина, вакцинация, ВИЧ, гепатит В, иммунизация.

Введение

Распространенность гепатита В среди ВИЧ-инфицированных достаточно высока: хроническим гепатитом В страдает не менее 10 % невакцинированных пациентов.¹⁻⁴ У ВИЧ-инфицированных гепатит В чаще приводит к циррозу печени и смерти от осложнений со стороны печени.^{5,6} В связи с этим чрезвычайно большое значение приобретает профилактика гепатита В у лиц с ВИЧ-инфекцией. В качестве одного из путей профилактики рекомендуется вакцинация.⁷⁻¹⁰

Большинство предыдущих исследований по применению вакцин против гепатита В у ВИЧ-инфицированных пациентов было посвящено изучению прогностических факторов достижения серологического ответа на вакцинацию и показало низкую частоту поствакцинальной сероконверсии.¹¹⁻¹⁶ При этом факторами риска отсутствия серологического ответа служили высокая вирусная нагрузка РНК ВИЧ на момент вакцинации,^{17,18} наличие антител к вирусу гепатита С и низкое минимальное число лимфоцитов CD4 в предшествовавшей вакцинации период,^{19,20,21,22} в то время как прогностическая значимость числа лимфоцитов CD4 на момент вакцинации не была четко продемонстрирована.^{11,13,15-18,20,23,24} В нескольких исследованиях было показано, что у ВИЧ-инфицированных лиц серологический ответ на вакцинацию против гепатита В менее продолжителен, чем в отсутствие ВИЧ-инфекции,^{12,23,25,26} в связи с чем ряд авторов рекомендуют проводить дополнительную ревакцинацию при падении уровня антител к HBsAg < 10 МЕ/л,² однако эффективность такого подхода не доказана.

Для не инфицированных ВИЧ лиц было продемонстрировано, что защитный эффект вакцинации против гепатита В коррелирует с поствакцинальным уровнем антител к HBsAg,^{27,28} однако соответствующие данные касательно ВИЧ-инфицированных пациентов пока еще ограничены.²⁹ Hadler et al.³⁰ проанализировали 340 случаев развития гепатита В у привитых лиц, наблюдавшихся в рамках многоцентрового исследования вакцины против гепатита В у мужчин-гомосексуалистов. Из них в 64 случаях пациенты были ВИЧ-инфицированными на момент выявления гепатита В; согласно результатам этого исследования, незавершенный курс вакцинации и отсутствие серологического ответа на нее сопряжены с повышенным риском развития хронического гепатита В. Однако из-за незначительного количества ВИЧ-инфицированных пациентов, охваченных данным анализом, а также отсутствия сведений об инфицированности ВИЧ на момент вакцинации и общем числе ВИЧ-инфицированных участников базового исследо-

вания прийти к каким-либо выводам относительно эффективности вакцинации против гепатита В при наличии ВИЧ-инфекции не представляется возможным. В более позднем испытании ВИЧ-инфицированные лица, получившие 1 дозу вакцины против гепатита В или более, имели меньший риск развития острого гепатита В.¹ Однако его авторы не учитывали наличие серологического ответа на вакцинацию и ее эффект в отношении развития хронического гепатита В, кроме того, продолжительность наблюдения за пациентами ограничивалась 3 годами.

Долгосрочная эффективность вакцинации против гепатита В при наличии ВИЧ-инфекции все еще не установлена, как и факторы, которые на нее влияют. В связи с вышесказанным наше проспективное многоцентровое когортное исследование было посвящено изучению факторов риска гепатита В у вакцинированных и невакцинированных лиц с ВИЧ-инфекцией.

Методы

Пациенты

Продолжающееся обсервационное когортное исследование течения ВИЧ-инфекции у военнослужащих США (United States Military HIV Natural History Study, NHS), которое проводится на базе 7 военно-медицинских центров США и предусматривает непрерывное включение ВИЧ-инфицированных лиц, имеющих право на медицинское обслуживание за счет средств Министерства обороны США, было описано нами ранее.³¹ Отбор пациентов для этого исследования продолжается с 1986 г., на данный момент информированное согласие на участие в нем подписало более 4500 человек. В исследование включались все имеющие право на медицинское обслуживание за счет средств Министерства обороны США взрослые лица с диагнозом ВИЧ-инфекции, которые наблюдались в задействованных в исследовании медицинских центрах и дали свое согласие на участие. Исследование было одобрено экспертными советами всех медицинских центров.

Включенные в исследование пациенты осматривались 1 раз в 6 мес. Во время каждого осмотра регистрировали демографические параметры, анамнез жизни и заболевания, данные о текущем состоянии пациента, медикаментозной терапии, вакцинациях и выполняли стандартные клинические лабораторные анализы. Кроме того, у пациентов брали образцы крови и помещали их на хранение. Согласно сообщенным пациентами в момент включения в исследование данным по

расовой/этнической принадлежности, они были белыми, афроамериканцами, латиноамериканцами, пуэрториканцами либо мексиканцами, уроженцами Азии либо островов Тихого океана, представителями коренных народов Америки или принадлежали к другим расам/этническим группам. Путь заражения ВИЧ систематически не регистрировался, однако можно отметить, что опубликованные данные о распределении случаев ВИЧ-инфекции среди военнослужащих США по пути заражения указывают на то, что употребление внутривенных наркотиков мало распространено среди лиц данной группы (< 3 %).³²

Критерии отбора пациентов и определение используемых понятий

В настоящее исследование включались участники испытания NHS с известной датой ВИЧ-сероконверсии, у которых по состоянию на эту дату отсутствовал гепатит В, о чем судили по отсутствию в крови как HBsAg, так и антител к HBsAg. Вакцинированными считали лиц, которые после выявления у них ВИЧ-сероконверсии получили по крайней мере 1 дозу вакцины против гепатита В. Пациенты, которые были вакцинированы до выявления ВИЧ-сероконверсии, были исключены из исследования. Доза и вид вакцины не учитывались. Гепатит В констатировали в случае однократного выявления не менее двух из следующих маркеров: HBsAg, антитела к HBsAg и HBsAg либо выявление HBsAg или антител к HBsAg как минимум при двух независимых обследованиях пациента. Хронический гепатит В констатировали в случае выявления HBsAg при 2 и более независимых обследованиях пациента, выполненных с интервалом не менее 6 мес.

Высокоактивной антиретровирусной терапией (ВААРТ), как и в наших предыдущих исследованиях, считалось применение комбинации как минимум из трех антиретровирусных препаратов.³¹ СПИД-ассоциированные заболевания констатировали при наличии критериев, предложенных Центрами контроля и профилактики заболеваний США (CDC) в 1993 г.,³³ за исключением изолированного снижения числа лимфоцитов CD4 < 200/мкл. Инфекциями, передающимися половым путем, считали сифилис, инфекции, вызванные *Neisseria gonorrhoea* и *Chlamydia trachomatis*, генитальную инфекцию, вызванную вирусом простого герпеса.

Серологический ответ на последнее документально подтвержденное введение вакцины (уровень антител к HBsAg) оценивали двукратно: через 3–9 мес. после последнего документально подтвержденного введения вакцины (начальный ответ) и спустя 6–24 мес. с момента оценки начального ответа (долгосрочный ответ). В случаях, когда в указанные выше сроки после вакцинации пациент не был обследован на наличие антител к HBsAg, проводилось тестирование находящихся на хранении образцов его крови на этот маркер с помощью тест-системы ЕТИ-АВ-АУК PLUS (DiaSorin Inc., США) согласно инструкции по ее применению.³⁴ Отсутствие серологического ответа на вакцинацию констатировали при уровне антител к HBsAg < 10 МЕ/л, наличие серологического ответа — когда этот показатель достигал либо превышал 10 МЕ/л. Серологический ответ считали стойким при уровне антител к HBsAg \geq 10 МЕ/л на обоих этапах оценки этого показателя, нестойким —

если при первом обследовании он достигал указанного значения, однако впоследствии падал ниже 10 МЕ/л.

Дизайн и методы статистического анализа

Процедура статистического анализа была определена заранее. Среди соответствовавших критериям включения пациентов было выделено три перекрывающиеся группы: общая группа, группа вакцинированных лиц и группа лиц с известным ответом на вакцинацию (рис. 1). Анализ факторов риска гепатита В, в т.ч. значимости вакцинации против этого заболевания, включал пациентов общей группы, при этом моментом начала наблюдения считали дату выявления ВИЧ-инфекции. Вторичный анализ факторов риска гепатита В после вакцинации проводили в группе вакцинированных лиц (для которой моментом начала наблюдения считали дату первого введения вакцины против гепатита В) и в группе лиц с известным ответом на вакцинацию (для которой моментом начала наблюдения считали дату первого обследования на антитела к HBsAg). Во всех случаях, когда у пациента не развился гепатит В, моментом цензурирования наблюдения считали дату его последнего осмотра в рамках исследования NHS либо дату последнего обследования на маркеры гепатита В.

Анализируемые группы были охарактеризованы посредством показателей описательной статистики. Для анализируемых групп в целом и их подгрупп, выделенных в зависимости от различных исходных характеристик пациентов, рассчитывали количество случаев гепатита В, суммарное количество человеко-лет до развития гепатита и частоту случаев гепатита (на 100 человек в год).

Для сравнения долевых показателей использовали критерий χ^2 и точный критерий Фишера. Взаимосвязь между потенциальными прогностическими факторами и риском развития гепатита В у пациентов каждой группы анализировали с помощью модели пропорциональных рисков Кокса как без внесения поправок, так и со стратификацией по периоду выявления ВИЧ-инфекции (до 1996 г. либо в 1996–2004 гг.). Факторы, значение которых могло меняться в течение периода наблюдения (такие, как вирусная нагрузка, число лимфоцитов CD4, наличие инфекций, передающихся половым путем, и СПИД-ассоциированных заболеваний, проведение АРТ и вакцинация против гепатита В), анализировались как зависящие от времени ковариаты, при этом учитывали все их значения, зарегистрированные вплоть до развития гепатита В либо цензурирования наблюдения. При многофакторном анализе, включавшем группу вакцинированных лиц, дополнительно вносилась поправка на год вакцинации. Предположение о пропорциональности рисков проверяли при анализе, включавшем группу вакцинированных лиц и группу лиц с известным ответом на вакцинацию. Помимо специально обговоренных случаев все представленные далее показатели были получены с использованием стратификации.

Вакцинация участников исследования NHS выполнялась по решению пациента и врача. Учитывая возможность систематической ошибки, связанной с отбором пациентов для вакцинации, был выполнен анализ чув-

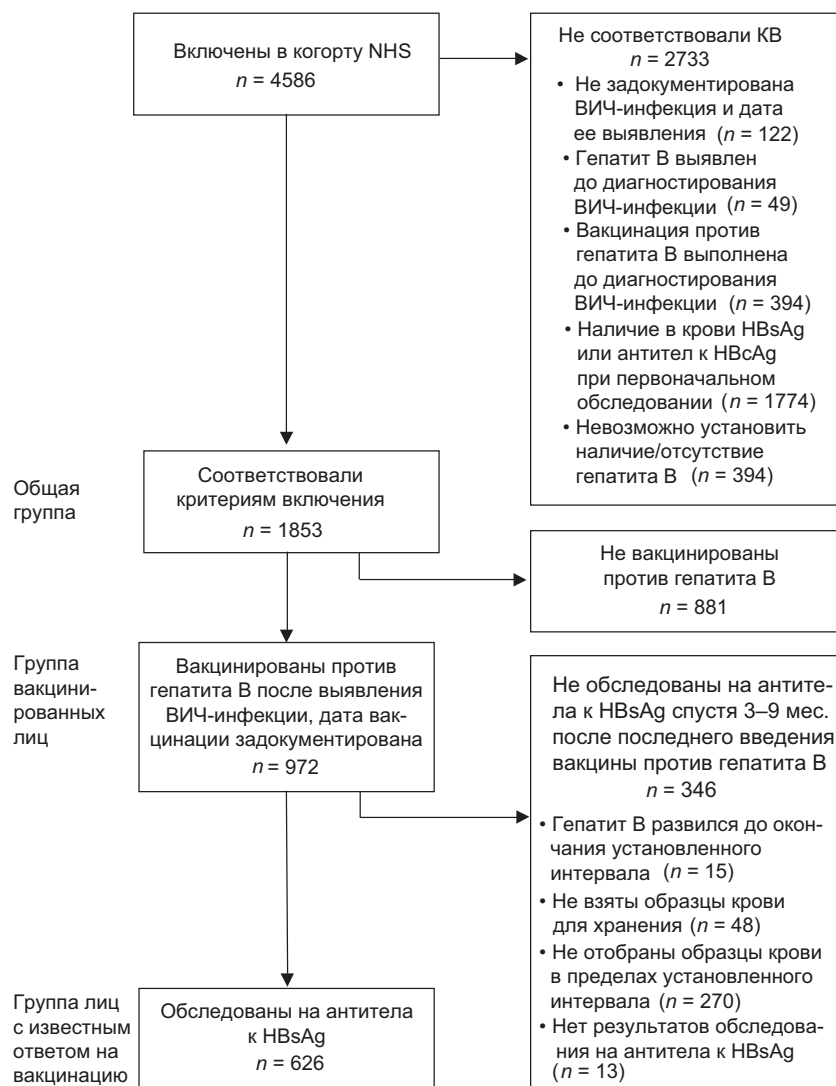


Рис. 1. Схема отбора пациентов. КВ — критерий включения.

ствительности статистической модели, которая использовалась для оценки взаимосвязи между вакцинацией и риском гепатита В у пациентов общей группы, с использованием коэффициента «склонности к вакцинации».^{35,36} С помощью модели логистической регрессии, исходя из исходных характеристик пациентов, для каждого из них был рассчитан коэффициент «склонности к вакцинации», отражающий вероятность вакцинации против гепатита В. В зависимости от величины коэффициента все пациенты были разделены на пять подгрупп одинаковой численности. Доля вакцинированных лиц в этих пяти подгруппах варьировала от 25 до 75 %. Далее при анализе чувствительности модели пропорциональных рисков Кокса выборка была стратифицирована по подгруппе, выделенной в зависимости от величины коэффициента «склонности к вакцинации». Параллельно был выполнен статистический анализ методом Каплана—Мейера. Медианы показателей представлены с соответствующими межквартильными интервалами (МКИ). Отношения рисков (ОР) представлены с соответствующими 95%-ми доверительными интервалами (ДИ). Было заранее определено, что различия будут считаться статистически значимыми при $p < 0,05$. Все значения p были двусторонними. Все этапы статистического анализа выполнены с помощью программного пакета SAS (версия 8.2; США).

Результаты

Риск гепатита В в общей группе ВИЧ-инфицированных пациентов

Как минимум однократно на маркеры гепатита В после выявления ВИЧ-инфекции было обследовано 4308 из 4586 участников исследования NHS; медиана количества обследований на 1 пациента равнялась 5 (МКИ 2,0–9,0), медиана интервала времени между обследованиями — 6,7 мес. (МКИ 5,7–11,1). Критериям включения в рассматриваемый анализ соответствовали 1853 пациента (см. рис. 1). Их включение в исследование NHS продолжалось с момента его начала по май 2004 г., самая поздняя дата цензурирования анализируемых наблюдений приходилась на апрель 2007 г. Среди включенных в настоящее исследование пациентов, у которых не развился гепатит В, медиана времени от последнего обследования на маркеры гепатита до цензурирования наблюдения составляла 6,7 мес. (МКИ 0,0–29,4). Суммарная продолжительность наблюдения за пациентами общей группы составила 11 632 человеко-лет (медиана 5,4 года; МКИ 2,8–8,7).

Медиана времени диагностирования ВИЧ-инфекции приходится на 1991 г. (МКИ 1988–1996 гг.). Медиана

Таблица 1. Частота гепатита В (на 100 человек в год) в трех перекрывающихся группах пациентов в зависимости от исходных характеристик

Дата начала наблюдения	(a) Общая группа			(b) Группа вакцинированных лиц			(c) Группа лиц с известным ответом на вакцинацию		
	Задokumentированная дата выявления ВИЧ-сероконверсии			Дата первого введения вакцины против гепатита В			Дата первого тестирования на антитела к HBsAg		
	1991 г. (1988–1996)			1995 г. (1992–1999)			1998 г. (1994–2002)		
Исходные характеристики	Число участников	Число случаев гепатита В	Частота гепатита В	Число участников	Число случаев гепатита В	Частота гепатита В	Число участников	Число случаев гепатита В	Частота гепатита В
Всего	1853	234	2,01	972	90	1,65	626	57	2,44
Возраст, лет									
≤ 25	691	94	2,34	254	31	2,56	96	12	3,50
26–35	854	112	1,93	478	48	1,65	310	33	2,83
36–45	239	25	1,70	200	10	0,91	183	10	1,43
> 45	69	3	0,87	40	1	0,43	37	2	1,63
Сообщенная пациентами этническая принадлежность									
Белые	831	102	1,89	436	35	1,40	286	21	2,12
Афроамериканцы	794	116	2,40	408	49	2,20	258	33	3,22
Другая ^a	228	16	1,14	128	6	0,85	82	3	0,95
Пол									
Мужчины	1617	227	2,26	852	87	1,84	556	57	2,83
Женщины	236	7	0,44	120	3	0,42	70	0	0,00
Уровень РНК ВИЧ, Ig копий/мл									
≤ 4	216	21	2,20	255	13	1,14	303	12	1,18
4–5	323	22	1,54	153	7	1,10	85	6	2,44
≥ 5	106	8	1,80	39	4	2,19	15	1	2,23
Нет данных	1208	183	2,08	525	66	1,89	223	38	3,71
Число лимфоцитов CD4 в 1 мкл									
≥ 500	849	110	2,11	415	37	1,53	307	25	2,19
200–499	608	83	2,42	401	40	1,85	258	27	2,65
< 200	113	12	2,66	55	4	1,73	59	4	2,36
Нет данных	283	29	1,15	101	9	1,43	2	1	156,09
Инфекции, передающиеся половым путем, в анамнезе									
Да	738	127	2,50	264	27	1,79	192	17	2,22
Нет	1115	107	1,63	708	63	1,60	434	40	2,55
СПИД-ассоциированные заболевания в анамнезе									
Да	56	2	1,44	25	0	0,00	28	2	2,23
Нет	1797	232	2,02	947	90	1,69	598	55	2,45
Использование АРТ									
Нет	1390	187	2,02	602	64	1,85	207	23	2,72
Одно- либо двухкомпонентная ВААРТ	237	40	2,84	207	20	1,52	144	24	3,92
ВААРТ	226	7	0,72	163	6	0,88	275	10	1,14
Уровень антител к HBsAg									
< 10 МЕ/л	Нет данных			Нет данных			409	46	3,02
≥ 10 МЕ/л	Нет данных			Нет данных			217	11	1,36

^a Латиноамериканец/пуэрториканец/мексиканец, уроженец Азии либо островов Тихого океана, коренной житель Америки либо Аляски, другой этнической принадлежности.

возраста пациентов на момент диагностирования ВИЧ-инфекции составляла 27 лет (МКИ 23–32); 87,3 % из них были мужчины; согласно сообщенным самими пациентами данным по этнической принадлежности, 44,8 % из них были белые, 42,8 % — афроамериканцы, 12,3 % — принадлежали к другой этнической группе. Сведения об исходном числе лимфоцитов CD4 имелись у 1570 (84,7 %) пациентов, медиана этого показателя составляла 521/мкл (МКИ 361–682). Данные об исходной вирусной нагрузке РНК ВИЧ имелись относительно 645 (34,8 %) участников, медиана этого показателя равнялась 4,4 Ig копий/мл (МКИ 3,7–4,9). Всего гепатит В развился у 234 (12,6 %) пациентов, частота этого заболевания составила 2,01 случая на 100 человек в год (95% ДИ 1,75–2,27) (табл. 1, а).

В общей группе 881 пациент не был вакцинирован против гепатита В, 972 пациента получили по крайней мере 1 дозу вакцины. Среди вакцинированных участников 542 (55,7 %) пациента получили 3 дозы вакцины и более. Подгруппы лиц, которые были или не были вакцинированы за период исследования, были сопоставимы между собой по всем характеристикам на момент выявления ВИЧ-инфекции, за исключением медианы года этого события (1989 и 1993 г. соответственно; $p < 0,001$).

Гепатит В развился у 144 (16,3 %) невакцинированных и у 90 (9,3 %) вакцинированных пациентов (нескорректированное ОР 0,86; 95% ДИ 0,7–1,1). Анализ со стратификацией по периоду выявления ВИЧ-инфекции,

Таблица 2. Риск развития гепатита В (по результатам однофакторного анализа со стратификацией по периоду выявления ВИЧ-инфекции)

Прогностический фактор	(a) Общая группа ^a			(b) Группа вакцинированных лиц ^b			(c) Группа лиц с известным ответом на вакцинацию ^c		
	ОР	95% ДИ	<i>p</i>	ОР	95% ДИ	<i>p</i>	ОР	95% ДИ	<i>p</i>
Возраст (разница в 10 лет)	0,83	0,7–1,0	0,08	0,59	0,4–0,8	< 0,01	0,65	0,4–1,0	0,04
Сообщенная пациентами этническая принадлежность									
Белые	Критерий сравнения			Критерий сравнения			Критерий сравнения		
Афроамериканцы	1,27	1,0–1,7	0,08	1,51	1,0–2,3	0,06	1,60	0,9–2,8	0,09
Другая	0,64	0,6–1,1	0,09	0,60	0,3–1,4	0,25	0,47	0,1–1,6	0,22
Мужской пол	5,19	2,5–11,0	< 0,01	4,40	1,4–13,9	0,01			
Увеличение уровня РНК ВИЧ, ^{d,e} Ig	1,42	1,2–1,8	< 0,01	1,55	1,2–2,0	< 0,01	1,69	1,2–2,4	< 0,01
Число лимфоцитов CD4, ^d на 100/мкл	0,98	0,9–1,0	0,41	0,95	0,9–1,0	0,26	0,94	0,8–1,1	0,34
Число лимфоцитов CD4 в 1 мкл ^d ≥ 500	Критерий сравнения			Критерий сравнения			Критерий сравнения		
200–499	1,12	0,9–1,5	0,42	1,11	0,7–1,8	0,67	1,60	0,8–3,4	0,22
< 200	1,25	0,8–1,9	0,28	1,65	0,9–3,1	0,12	1,61	0,6–4,3	0,34
Инфекции, передающиеся половым путем, в анамнезе ^d	1,57	1,1–2,2	0,01	1,29	0,7–2,3	0,38	2,18	0,8–5,7	0,12
СПИД-ассоциированные заболевания в анамнезе ^d	0,96	0,6–1,7	0,87	1,15	0,5–2,9	0,77	1,19	0,3–5,1	0,82
Недавнее использование АРТ ^d									
Нет	Критерий сравнения			Критерий сравнения			Критерий сравнения		
Одно- либо двухкомпонентная ВААРТ	1,00	0,7–1,4	0,97	0,88	0,5–1,4	0,59	0,87	0,5–1,6	0,65
	0,46	0,3–0,8	< 0,01	0,44	0,2–0,8	0,01	0,41	0,2–0,9	0,02
Вакцинация против гепатита В ^d									
Нет	Критерий сравнения								
Как минимум 1 доза вакцины	1,08	0,8–1,4	0,61						
Поствакцинальный уровень антител к HBsAg < 10 МЕ/л	Нет данных			Нет данных			Критерий сравнения		
≥ 10 МЕ/л	Нет данных			Нет данных			0,51	0,3–1,0	0,05

^a Период наблюдения начинается с задокументированной даты выявления ВИЧ-сероконверсии; *n* = 1853.

^b Период наблюдения начинается с даты первого введения вакцины против гепатита В; *n* = 972.

^c Период наблюдения начинается с даты первого обследования на антитела к HBsAg после последнего введения вакцины против гепатита В; *n* = 626.

^d Фактор анализировался как зависящая от времени ковариата; при анализе учитывались все его зарегистрированные значения вплоть до цензурирования.

^e Данные о вирусной нагрузке ВИЧ отсутствовали у 28% всех пациентов, в т.ч. у 15% вакцинированных пациентов и 18% вакцинированных пациентов с известным поствакцинальным уровнем антител к HBsAg.

которая была выполнена с целью устранить потенциальное влияние неучтенных факторов до и после внедрения ВААРТ, дал такие же результаты (ОР 1,08; 95% ДИ 0,8–1,4) (табл. 2, *a*). Сопоставимые результаты были получены и после внесения поправки на коэффициент «склонности к вакцинации», призванной устранить систематическую ошибку, связанную с отбором пациентов для вакцинации (ОР 1,10; 95% ДИ 0,8–1,5). Введение 3 доз вакцины и более не снижало риск гепатита В (ОР 0,96; 95% ДИ 0,6–1,6). По результатам стратифицированного по периоду выявления ВИЧ-инфекции многофакторного анализа, значимыми факторами риска гепатита В были мужской пол (ОР 5,38; 95% ДИ 2,5–11,4) и наличие перенесенных инфекций, передающихся половым путем (ОР 1,52; 95% ДИ 1,1–2,2), благоприятным прогностическим фактором — проведение ВААРТ (ОР 0,49; 95% ДИ 0,3–0,8) (табл. 3, *a*).

Вирусная нагрузка ВИЧ не была включена в модель многофакторного анализа, поскольку у 27,6% участников исследования этот показатель не определялся из-за малой распространенности данного вида обследования до 1996 г.

Риск развития гепатита В после вакцинации

Исходные характеристики 972 участников исследования, включенных в группу вакцинированных пациентов, представлены в табл. 1, *b*. За 5445 человеко-лет наблюдения за пациентами данной группы (от даты первого введения вакцины; медиана 4,7 года; МКИ 2,4–8,1) было зарегистрировано 90 случаев гепатита В, частота этого заболевания составила 1,65 случая на 100 человек в год (95% ДИ 1,31–1,99).

По результатам многофакторного анализа, мужской пол был фактором риска гепатита В (ОР 4,88; 95% ДИ 1,5–15,5), а ВААРТ (но не однокомпонентная и не двухкомпонентная АРТ) — благоприятным прогностическим фактором (ОР 0,46; 95% ДИ 0,2–0,9) (табл. 3, *b*). Среди вакцинированных лиц имело место значимое прогрессивное снижение риска гепатита В с возрастом (ОР 0,63 на каждые дополнительные 10 лет жизни; 95% ДИ 0,4–0,9). Вирусная нагрузка ВИЧ, как и в предыдущем случае, не была включена в модель многофакторного анализа из-за отсутствия сведений об этом показателе у значительной части пациентов.

Таблица 3. Риск развития гепатита В (по результатам многофакторного анализа, стратифицированного по периоду выявления ВИЧ-инфекции)

Прогностический фактор	(a) Общая группа ^a			(b) Группа вакцинированных лиц ^b			(c) Группа лиц с известным ответом на вакцинацию ^c		
	ОР	95% ДИ	<i>p</i>	ОР	95% ДИ	<i>p</i>	ОР	95% ДИ	<i>p</i>
Возраст (разница в 10 лет)	0,87	0,7–1,1	0,18	0,63	0,4–0,9	0,01	0,73	0,5–1,1	0,16
Сообщенная пациентами этническая принадлежность									
Белые	Критерий сравнения			Критерий сравнения			Критерий сравнения		
Афроамериканцы	1,30	1,0–1,7	0,06	1,56	1,0–2,4	0,05	1,48	0,9–2,6	0,17
Другая	0,66	0,4–1,1	0,12	0,57	0,2–1,4	0,21	0,44	0,1–1,5	0,19
Мужской пол	5,38	2,5–11,4	< 0,001	4,88	1,5–15,5	0,007			
Инфекции, передающиеся половым путем, в анамнезе ^d	1,52	1,1–2,2	0,02						
Недавнее использование АРТ ^d									
Нет	Критерий сравнения			Критерий сравнения			Критерий сравнения		
Одно- либо двухкомпонентная ВААРТ	1,06	0,8–1,4	0,69	0,90	0,6–1,5	0,66	0,85	0,5–1,6	0,61
	0,49	0,3–0,8	0,008	0,46	0,2–0,9	0,02	0,49	0,2–1,1	0,07
Поствакцинальный уровень антител к HBsAg									
< 10 МЕ/л	Нет данных			Нет данных			Критерий сравнения		
≥ 10 МЕ/л	Нет данных			Нет данных			0,51	0,3–1,0	0,05

^a Период наблюдения начинается с задокументированной даты выявления ВИЧ-инфекции; *n* = 1853.

^b Период наблюдения начинается с даты первой вакцинации против гепатита В; *n* = 972.

^c Период наблюдения начинается с даты первого обследования на антитела к HBsAg после последней вакцинации против гепатита В; *n* = 626.

^d Фактор анализировался как зависящая от времени ковариата; при анализе учитывались все его зарегистрированные значения вплоть до цензурирования.

Для того чтобы оценить взаимосвязь между риском развития гепатита В и наличием серологического ответа на вакцинацию, была проанализирована частота этого заболевания у 626 вакцинированных пациентов с известным серологическим ответом на вакцинацию (группа лиц с известным ответом на вакцинацию) (табл. 1, с).

Подгруппы пациентов, которые после последнего введения вакцины были или не были обследованы на антитела к HBsAg, были сопоставимы между собой по всем исходным характеристикам. За 2333 человеко-лет наблюдения (медиана 3 года; МКИ 1,2–5,4) гепатит В развился у 57 пациентов рассматриваемой группы, все из которых были мужчины; частота этого заболевания составила 2,44 случая на 100 человек в год (95% ДИ 1,81–3,08). Серологический ответ на вакцинацию был достигнут в 217 (34,7 %) случаях. После внесения поправок на возраст, этническую принадлежность и АРТ риск гепатита В у пациентов с положительным серологическим ответом на вакцинацию был приблизительно на 50 % меньше, чем в случае отсутствия ответа (ОР 0,51; 95% ДИ 0,3–1,0) (табл. 3, с). Гепатит В развился у 11 (5,1 %) пациентов с положительным серологическим ответом на вакцинацию и у 46 (11,2 %) лиц с отсутствием такового (*p* = 0,013, лог-ранговый критерий) (рис. 2). Среди лиц с положительным серологическим ответом на вакцинацию спустя 3, 5 и 7 лет от начала наблюдения доля пациентов без гепатита В составляла 96,6 (95% ДИ 94,0–99,0 %), 95,2 (95% ДИ 91,7–98,8 %) и 95,2 % (95% ДИ 91,7–98,8 %) соответственно; среди лиц с отсутствием ответа на вакцинацию соответствующие показатели равнялись 87,6 (95% ДИ 83,4–91,8 %), 85,5 (95% ДИ 80,8–90,2 %) и 84,3 % (95% ДИ 79,2–89,5 %). Среди лиц с положительным начальным серологическим ответом на вакцинацию наличие либо отсутствие долгосрочного ответа не влияло на риск развития гепатита В (*p* = 0,26, лог-ранговый критерий).

Риск развития хронического гепатита В

Хронический гепатит В развился у 55 (23,5 %) из 234 HBV-инфицированных пациентов. Частота случаев хронического гепатита В среди невакцинированных HBV-инфицированных лиц составляла 24 % (35 из 144 пациентов), среди вакцинированных — 22 % (20 из 90) (*p* = 0,75). Среди пациентов с отсутствием начального серологического ответа на вакцинацию хронический гепатит В развился у 16 (35 %) из 46 HBV-инфицированных лиц (*p* = 0,18 по сравнению с невакцинированными пациентами). В то же время не было зарегистрировано ни одного случая хронического гепатита В среди пациентов с положительным ответом на вакцинацию (*p* = 0,07 по сравнению с невакцинированными лицами, *p* = 0,02 по сравнению с вакцинированными лицами с отсутствием ответа на вакцинацию). Подгруппы HBV-инфицированных пациентов с положительным ответом на вакцинацию, у которых развился хронический гепатит В или нет, были сопоставимы по возрасту, этнической принадлежности, полу, уровню РНК ВИЧ, числу лимфоцитов CD4 и проведению АРТ после заражения HBV.

Обсуждение

Согласно полученным нами данным, вакцинация ВИЧ-инфицированных лиц против гепатита В в целом не снижает риск развития этого заболевания. Это не согласуется с более ранним исследованием Kellerman et al.,¹ в котором наблюдалось 40%-е снижение риска острого гепатита В у ВИЧ-инфицированных лиц, когда-либо (как до, так и после выявления ВИЧ-инфекции) получивших 1 дозу вакцины или более.¹ По-видимому, здесь сыграло свою роль сразу несколько факторов, таких как различия в характеристиках пациентов и учитываемых параметрах; в частности, в отличие от Kellerman

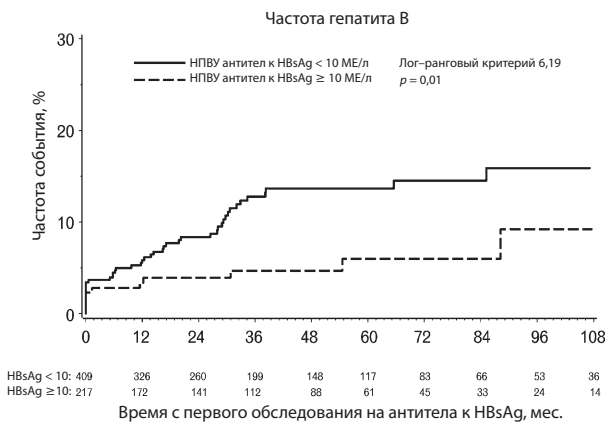


Рис. 2. Частота гепатита В у ВИЧ-инфицированных пациентов с известным уровнем антител к HBsAg спустя 3–9 мес. после последнего введения вакцины в зависимости от ответа на вакцинацию. Среди пациентов с уровнем антител к HBsAg ≥ 10 МЕ/л спустя 3, 5 и 7 лет от начала наблюдения (момента первого обследования на антитела к HBsAg) доля лиц без гепатита В составляла 96,6 (95% ДИ 94,0–99,0%), 95,2 (95% ДИ 91,7–98,8%) и 95,2% (95% ДИ 91,7–98,8%) соответственно; среди пациентов с уровнем антител к HBsAg < 10 МЕ/л соответствующие показатели равнялись 87,6 (95% ДИ 83,4–91,8%), 85,5 (95% ДИ 80,8–90,2%) и 84,3% (95% ДИ 79,2–89,5%). НПВУ — начальный поствакцинальный уровень антител.

et al., мы учитывали наличие серологического ответа на вакцинацию и случаи не только острого, но и хронического гепатита В. Кроме того, в отличие от Kellerman et al.,¹ нами не допускалось включение в исследование лиц, которые были вакцинированы против гепатита В до выявления ВИЧ-инфекции. Риск гепатита В у ВИЧ-инфицированных лиц, которые были привиты от гепатита В до заражения ВИЧ, не изучен. Что касается остальных прогностических факторов развития гепатита В, наши данные согласуются с результатами предыдущих испытаний; в частности, нами, как и другими исследователями, отмечено повышение риска гепатита В у лиц, перенесших передающиеся половым путем инфекции, и его снижение у лиц, получавших ВААРТ.^{1,37,38}

Наши наблюдения не позволяют установить причину отсутствия снижения риска гепатита В в результате вакцинации. Одно из возможных объяснений — повышенный риск заражения HBV-инфекцией у ВИЧ-положительных лиц. Общая частота гепатита В в нашем исследовании (2 случая на 100 человек в год) приблизительно в 100 раз превышает соответствующий показатель среди военнослужащих США и в 500 раз — частоту острого гепатита В среди всего населения США.^{37,39} Вторым возможным объяснением служит низкая иммуногенность вакцины против гепатита В при наличии ВИЧ-инфекции. В настоящем исследовании положительный серологический ответ на вакцинацию, которым считали достижение уровня антител к HBsAg ≥ 10 МЕ/л, наблюдался всего у 35% вакцинированных, что согласуется с данными менее масштабных испытаний, в которых этот показатель варьировал от 20 до 50%.^{11–18} Поскольку в отсутствие ВИЧ-инфекции частота серологического ответа на введение 3 доз вакцины против гепатита В, как правило, превышает 90%,¹⁰ можно заключить, что ключевую роль в формировании поствакцинального ответа игра-

ют Т-лимфоциты CD4.^{40,41} Таким образом, неэффективность вакцинации ВИЧ-инфицированных лиц против гепатита В может быть объяснена слабой защитной эффективностью вакцины (что выражается в низкой частоте серологического ответа) в комплексе с повышенным риском заражения HBV (из-за более частого, возможно повторного, контактирования с источниками этой инфекции). В связи с этим огромное значение приобретает разработка методов повышения иммуногенности вакцин против гепатита В, одним из которых является использование адъювантов.⁴²

Эффективность вакцинации против гепатита В, возможно, была бы более высокой, если бы не низкий охват ею ВИЧ-инфицированных лиц и широкая распространенность незавершенных вакцинаций (начальный курс менее чем из 3 доз). В настоящем исследовании за последние 20 лет по крайней мере 1 дозу вакцины получило всего 52% пациентов в общей группе, не менее 3 доз вакцины было введено 56% из них.

Низкий охват вакцинацией участников данного исследования частично объясняется тем, что ряд пациентов были включены в него еще до введения рекомендаций о повсеместной вакцинации ВИЧ-инфицированных лиц против HBV. Из-за низкого охвата пациентов вакцинацией и широкой распространенности незавершенных вакцинаций полученные нами показатели эффективности этого вида профилактики гепатита В могут быть поставлены под сомнение, однако они совпадают с данными других клиник и, по-видимому, отражают сложившуюся в клинической практике картину, которая далека от наблюдаемой в идеализированных условиях клинических испытаний. Согласно результатам недавнего исследования, в котором было задействовано 9 специализирующихся на лечении ВИЧ-инфекции столичных клиник США, по крайней мере 1 дозу вакцины против гепатита В получило всего 32% лиц, которым была показана вакцинация, не менее 3 доз вакцины — 52% из них.²² Учитывая вышесказанное, можно допустить, что наши результаты достаточно достоверно отражают фактическую эффективность вакцинации ВИЧ-инфицированных лиц против гепатита В. Неожиданно низкие показатели охвата вакцинацией против гепатита В и доли завершенных вакцинаций лишь указывают на реально существующую проблему, причем, если принять во внимание тот факт, что ВИЧ-инфицированные пациенты исследованной нами когорты были относительно здоровы, имели высокие показатели числа лимфоцитов CD4, крайне редко употребляли наркотики и представляли собой удобный объект для вакцинации, поскольку имели доступ к системе обеспечения медицинской помощью военнослужащих, можно предположить, что в практическом здравоохранении ситуация с вакцинацией ВИЧ-инфицированных лиц против гепатита В еще более плачевна. Слабая иммуногенность вакцины лишь усугубляет эту проблему. Исходя из полученной нами частоты достижения серологического ответа на вакцинацию, ориентировочно можно утверждать, что из-за малого охвата иммунизацией и низкой иммуногенности вакцины поствакцинальный ответ формируется лишь у 18% привитых лиц. Умножив этот показатель на степень снижения риска гепатита В у лиц с положительным серологическим ответом на вакцинацию (49%), получим, что ее общая эффективность составляет около 9%, что хорошо укладывается в дове-

рительный интервал этого показателя, рассчитанный с помощью любой из использовавшихся нами статистических моделей.

Предположительно низкая общая эффективность вакцинации ВИЧ-инфицированных лиц против гепатита В дает должностным лицам здравоохранения и врачам почву для сомнений в обоснованности повсеместного применения этой профилактической меры. Наши результаты, хотя их и нельзя признать окончательными, свидетельствуют о том, что в тех случаях, когда был достигнут начальный серологический ответ на вакцинацию, она все же имела защитный эффект, который длился не менее 7 лет. Данный эффект может иметь и другое объяснение: наличие ответа на вакцинацию свидетельствует о способности иммунной системы конкретного индивидуума распознавать антигены HBV, что может сопровождаться повышенной сопротивляемостью этой инфекции.⁴³ Однако наши наблюдения относительно снижения риска гепатита В, в т. ч. хронического, в тех случаях, когда поствакцинальный уровень антител к HBsAg достигал 10 МЕ/л, согласуются с результатами проспективных исследований с участием не инфицированных ВИЧ пациентов.^{27,28,44} Таким образом, пока эффективность вакцины против гепатита В не будет уточнена и существует вероятность того, что по крайней мере какая-то часть ВИЧ-инфицированных лиц может быть защищена от гепатита В путем вакцинации, последняя должна продолжаться. Врачам следует контролировать поствакцинальный уровень антител к HBsAg и в тех случаях, когда он недостаточен, выполнять дополнительную ревакцинацию и информировать пациентов о риске развития гепатита В.⁴⁵

В целом частота хронизации гепатита В в данном исследовании была высока, среди привитых лиц она зависела от наличия серологического ответа на вакцинацию. Было показано, что у не инфицированных ВИЧ пациентов, спонтанно выздоровевших от гепатита В, наблюдалась выраженная поликлональная активация лимфоцитов CD4 и CD8, в то время как у лиц, у которых развился хронический гепатит, активация лимфоцитов более слабая, моноклональная либо олигоклональная.⁴⁶⁻⁴⁹ Согласно недавним сообщениям, такая же картина наблюдается и у ВИЧ-инфицированных пациентов.^{50,51} Это позволяет предположить, что слабость и ограниченность реакции эффекторных иммунных клеток в ответ на заражение патогенным штаммом HBV в условиях дефицита функционально активных HBsAg-специфических Т-лимфоцитов CD4, ответственных за формирование поствакцинального ответа, увеличивают вероятность хронизации инфекции. Другим возможным объяснением повышенной частоты хронизации гепатита В у ВИЧ-инфицированных лиц с отсутствием серологического ответа на вакцинацию служит тот факт, что в условиях активации иммунной системы дополнительная ее стимуляция антигенами вакцины может приводить к апоптозу HBsAg-специфических Т-лимфоцитов CD4, вследствие чего в случае дальнейшего заражения HBV иммунный ответ будет слабым.⁵² Однако в целом вакцинация против гепатита В не увеличивает риск развития этого заболевания, что свидетельствует против этой гипотезы.

Настоящее исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, исследованная нами когорта имеет ряд уни-

кальных особенностей, отличающих ее от любой другой крупной группы ВИЧ-инфицированных лиц. К этим особенностям относятся включение пациентов в когорту вскоре после инфицирования ВИЧ благодаря плановому обследованию военнослужащих на ВИЧ-инфекцию, широкий доступ к медицинской помощи благодаря системе медицинского обеспечения военнослужащих и практически полное отсутствие употребления инъекционных наркотиков.³² Однако все эти факторы способствуют повышению охвата пациентов вакцинацией и ее эффективности. Во-вторых, уровень антител к HBV у ВИЧ-инфицированных лиц может варьировать,⁵³ что усложняет постановку диагноза гепатита В и классификацию пациентов в рамках исследования; с другой стороны, данное испытание предусматривало регулярное обследование пациентов на маркеры гепатита В, а критерии постановки диагноза и включения пациентов в анализ основывались на результатах нескольких таких обследований. В-третьих, могла иметь место систематическая ошибка, связанная с отбором пациентов для вакцинации. Однако единственным существенным различием между подгруппами вакцинированных и невакцинированных пациентов был год выявления ВИЧ-инфекции, а анализ без и с учетом поправки на этот фактор, как и анализ с применением коэффициента «склонности к вакцинации», введенного с целью устранить потенциальную систематическую ошибку, дал практически идентичные результаты. Величина введенной дозы вакцины против гепатита В не учитывалась, однако преимущество повышенных доз перед стандартными при наличии ВИЧ-инфекции четко не установлено.^{18,54} Наконец, следует отметить, что мы не располагали данными относительно уровня РНК ВИЧ, который служит установленным прогностическим фактором эффективности вакцины, у значительной части участников исследования; анализ частоты гепатита В среди вакцинированных лиц ограничивался количеством случаев вакцинации, а анализ значимости наличия ответа на вакцинацию — еще и числом обследованных на антитела к HBsAg пациентов.

Таким образом, хотя вакцинация ВИЧ-инфицированных против гепатита В рекомендуется различными клиническими руководствами,^{7,10} ее эффективность четко не установлена.²⁹ В целом вакцинация не снижает риск гепатита В, однако в ряде случаев, особенно когда начальный поствакцинальный уровень антител к HBsAg достигает по крайней мере 10 МЕ/л, она все же может иметь защитный эффект. Согласно нашим данным, общая эффективность вакцинации ВИЧ-инфицированных лиц против гепатита В в настоящее время крайне низка, поскольку в $1/3 - 1/2$ случаев серологический ответ на нее отсутствует, а риск заражения HBV у пациентов данной категории остается повышенным. Последовательное увеличение охвата ВИЧ-инфицированных лиц вакцинацией и усовершенствование вакцины с целью усилить ее иммуногенность могли бы существенно повысить эффективность вакцинации.

Благодарности

Авторы выражают благодарность William Bradley за консультационные услуги и помощь в поиске данных в базе исследования NHS (United States Military HIV

Natural History Study — исследование течения ВИЧ-инфекции среди военнослужащих США) и д-ру Sheila Peel за консультирование по вопросам тестирования крови на антитела к HBsAg. Мы также хотели бы выразить признательность действующим членам рабочей группы IDCRP HIV и многим исследователям ВИЧ-инфекции среди военнослужащих, оказывавшим помощь в ходе NHS, а также координаторам исследования и обслуживающему персоналу за их самоотверженный труд. Но самое главное, мы хотим поблагодарить пациентов за их участие в исследовании, без чего оно бы не состоялось.

Результаты исследования были частично представлены на 45-м ежегодном собрании Американского общества инфекционистов, которое состоялось 4–7 октября 2007 г. в г. Сан-Диего (шт. Калифорния, США), резюме № 901.

Данная работа была выполнена при поддержке Медико-санитарного университета Вооруженных сил США (Uniformed Services University of the Health Sciences, USUHS) в рамках программы IDCRP (Infectious Disease Clinical Research Program — программа клинических исследований инфекционных заболеваний). IDCRP представляет собой программу Министерства обороны США, в которой задействованы ведомства трех видов Вооруженных сил США, и выполняется USUHS, Фондом им. Генри М. Джексона развития военной медицины (Henry M. Jackson Foundation for the Advancement of Military Medicine, HJF) совместно с отделением клинических исследований Национального института аллергии и инфекционных болезней США (National Institute for Allergy and Infectious Diseases, Division of Clinical Research), Национальными институтами здоровья США (National Institutes of Health), Министерством здравоохранения и социального обеспечения США (Department of Health and Human Services) в рамках межведомственного соглашения HU0001-05-2-0011. Изложенные в данной статье взгляды и суждения отражают личную точку зрения авторов и не являются официальной позицией департаментов Сухопутных, Военно-морских и Военно-воздушных сил США либо Министерства обороны США. Авторы не связаны никакими финансовыми или иными отношениями, способными привести к конфликту интересов.

Вклад авторов

Замысел и разработка дизайна: M.L.L., K.H.H. и B.K.A.

Сбор данных: M.L.L., A.G., A.C.W., N.F.C.-C., R.V.B. и R.J.O'C.

Статистический анализ: K.H.H., M.L.L. и A.F.

Анализ и интерпретация результатов: M.L.L., K.H.H., A.G., A.C.W., N.F.C.-C., R.V.B., R.J.O'C., A.F., H.M.C., V.C.M., M.J.D. и B.K.A.

Подготовка рукописи: M.L.L. и K.H.H.

Редактирование рукописи: A.G., A.C.W., N.F.C.-C., R.V.B., R.J.O'C., A.F., H.M.C., V.C.M., M.J.D. и B.K.A.

Окончательное утверждение рукописи: M.L.L., K.H.H., A.G., A.C.W., N.F.C.-C., R.V.B., R.J.O'C., A.F., H.M.C., V.C.M., M.J.D. и B.K.A.

Поиск источников финансирования: M.L.L. и B.K.A.

Техническая поддержка: R.J.O'C.

Члены рабочей группы исследователей ВИЧ-инфекции в рамках программы клинических исследований инфекционных болезней (Infectious Disease Clinical Research Program):

Национальный институт аллергии и инфекционных болезней США (National Institute of Allergy and Infectious Diseases), г. Бетесда, шт. Мэриленд, США: M. Polis, J. Powers, J. Metcalf, E. Tramont.

Медицинский центр Военно-морских сил США, г. Портсмаус, шт. Виргиния, США: J. Maguire, V. Barthel, S. Patel.

Медицинский центр Военно-морских сил США, г. Сан-Диего, шт. Калифорния, США: B. Hale, N. Crum-Cianflone, M. Bavao, H. Chun.

Национальный медицинский центр Военно-морских сил США, г. Бетесда, шт. Мэриленд, США: T. Whitman, A. Ganesan.

Военно-медицинский центр г. Сан-Антонио, шт. Техас, США: V. Marconi, M. Landrum, J. Delmar, W. Bradley.

Медицинский центр Сухопутных войск США им. Триплера: T. Ferguson, A. Johnson.

Миннесотский университет, г. Миннеаполис, шт. Миннесота, США: A. Lifson, K. Hullsiek, A. Fieberg.

Медико-санитарный университет Вооруженных сил США, г. Бетесда, шт. Мэриленд, США: S. Wegner, B. Agan, G. Martin.

Исследовательский институт Сухопутных войск США им. Уолтера Рида, г. Сильвер Спринг, шт. Мэриленд, США: N. Michael, M. Milazzo, R. O'Connell, S. Peel.

Медицинский центр Сухопутных войск США им. Уолтера Рида, г. Вашингтон, округ Колумбия, США: G. Wortmann, C. Hawkes, A. Weintrob, S. Fraser.

Литература

1. Kellerman SE, Hanson DL, McNaghten AD, Fleming PL. Prevalence of chronic hepatitis B and incidence of acute hepatitis B infection in human immunodeficiency virus-infected subjects. *J Infect Dis* 2003; 188:571–577.
2. Soriano V, Puoti M, Bonacini M, Brook G, Cargnel A, Rockstroh J, et al. Care of patients with chronic hepatitis B and HIV co-infection: recommendations from an HIV-HBV international panel. *AIDS* 2005; 19:221–240.
3. Thio CL. Hepatitis B in the human immunodeficiency virus-infected patient: epidemiology, natural history, and treatment. *Semin Liver Dis* 2003; 23:125–136.

4. Homann C, Krogsgaard K, Pedersen C, Andersson P, Nielsen JO. High incidence of hepatitis B infection and evolution of chronic hepatitis B infection in patients with advanced HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1991; 4:416–420.
5. Colin JF, Cazals-Hatem D, Lioriot MA, Martinot-Peignoux M, Pham BN, Auperin A, et al. Influence of human immunodeficiency virus infection on chronic hepatitis B in homosexual men. *Hepatology* 1999; 29:1306–1310.
6. Thio CL, Seaberg EC, Skolasky R, Phair J, Visscher B, Munoz A, Thomas DL. HIV-1, hepatitis B virus, and risk of liver-related mortality in the Multicenter Cohort Study (MACS). *Lancet* 2002; 360:1921–1926.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for preventing opportunistic infections among HIV-infected persons – 2002 Recommendations of the U.S. Public Health Service and the Infectious Diseases Society of America. *MMWR* 2002; 51:1–40.
8. Centers for Disease Control and Prevention. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States. *MMWR* 2005; 54:1–30.
9. Centers for Disease Control and Prevention. Recommended adult immunization schedule: United States, October 2006–September 2007. *MMWR* 2006; 55:Q1–Q4.
10. Centers for Disease Control and Prevention. 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. *MMWR* 2006; 55:1–25.
11. Wong EK, Bodsworth NJ, Slade MA, Mulhall BP, Donovan B. Response to hepatitis B vaccination in a primary care setting: influence of HIV infection, CD4+ lymphocyte count and vaccination schedule. *Int J STD AIDS* 1996; 7:490–494.
12. Mannucci PM, Zanetti AR, Gringeri A, Tanzi E, Morfini M, Messori A, et al. Long-term immunogenicity of a plasma-derived hepatitis B vaccine in HIV seropositive and HIV seronegative hemophiliacs. *Arch Intern Med* 1989; 149:1333–1337.
13. Wilson CM, Ellenberg JH, Sawyer MK, Belzer M, Crowley-Nowick PA, Puga A, et al. Serologic response to hepatitis B vaccine in HIV infected and high-risk HIV uninfected adolescents in the REACH cohort. Reaching for excellence in adolescent care and health. *J Adolesc Health* 2001; 29:123–129.
14. Tayal SC, Sankar KN. Impaired response to recombinant hepatitis B vaccine in asymptomatic HIV-infected individuals. *AIDS* 1994; 8:558–559.
15. Keet IP, van Doornum G, Safary A, Coutinho RA. Insufficient response to hepatitis B vaccination in HIV-positive homosexual men. *AIDS* 1992; 6:509–510.
16. Collier AC, Corey L, Murphy VL, Handsfield HH. Antibody to human immunodeficiency virus (HIV) and suboptimal response to hepatitis B vaccination. *Ann Intern Med* 1988; 109:101–105.
17. Overton ET, Sungkanuparph S, Powderly WG, Seyfried W, Groger RK, Aberg JA. Undetectable HIV plasma RNA load predicts success after hepatitis B vaccination in HIV-infected persons. *Clin Infect Dis* 2005; 41:1045–1048.
18. Fonseca MO, Pang LW, Cavalheiro N, Barone AA, Lopes MH. Randomized trial of recombinant hepatitis B vaccine in HIV-infected adult patients comparing a standard to a double dose. *Vaccine* 2005; 23:2902–2908.
19. Quaglio G, Talamini G, Lugoboni F, Lechi A, Venturini L, Jarlais DC, et al. Compliance with hepatitis B vaccination in 1175 heroin users and risk factors associated with lack of vaccine response. *Addiction* 2002; 97:985–992.
20. Ghandi RT, Wurcel A, Lee H, McGovern B, Shopis J, Geary M, et al. Response to hepatitis B vaccine in HIV-1-positive subjects who test positive for isolated antibody to hepatitis B core antigen: implications for hepatitis B vaccine strategies. *J Infect Dis* 2005; 191:1435–1441.
21. Kim HN, Harrington RD, Van Rompaey SE, Kitahata MM. Predictors of lack of response to hepatitis B vaccination in HIV-infected patients. 44th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America; 12–15 October, Toronto, Ontario, Canada. Abstract 1199. 2006.
22. Tedaldi EM, Baker RK, Moorman AC, Wood KC, Fuhrer J, McCabe RE, Holmberg SD. Hepatitis A and B vaccination practices for ambulatory patients infected with HIV. *Clin Infect Dis* 2004; 38:1478–1484.
23. Rey D, Krantz V, Partisani M, Schmitt MP, Meyer P, Libbrecht E, et al. Increasing the number of hepatitis B vaccine injections augments anti-HBs response rate in HIV-infected patients. Effects on HIV-1 viral load. *Vaccine* 2000; 18:1161–1165.
24. Ristola MA, Vuola JM, Valle M, von Reyn F. Antibody responses to intradermal recombinant hepatitis B immunization among HIV-positive subjects. *Vaccine* 2004; 23:205–209.
25. Arrazola MP, de Juanes JR, Ramos JT, Aragon AJ, Garcia de Codes A. Hepatitis B vaccination in infants of mothers infected with human immunodeficiency virus. *J Med Virol* 1995; 45:339–341.
26. Cooper CL, Davis HL, Angel JB, Morris ML, Elfer SM, Seguin I, et al. CPG 7909 adjuvant improves hepatitis B virus vaccine seroprotection in antiretroviral-treated HIV-infected adults. *AIDS* 2005; 19:1473–1479.
27. Hadler SC, Francis DP, Maynard JE, Thompson SE, Judson FN, Echenberg DF, et al. Long-term immunogenicity and efficacy of hepatitis B vaccine in homosexual men. *N Engl J Med* 1986; 315:209–214.
28. Szmuness W, Stevens CE, Harley EJ, Zang EA, Oleszko WR, William DC, 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* 1980; 303:833–841.
29. Landrum ML, Dolan MJ. Routine vaccination in HIV-infected adults. *Infect Dis Clin Pract* 2008; 16:85–93.
30. Hadler SC, Judson FN, O'Malley PM, Altman NL, Penley KA, Buchbinder S, et al. Outcome of hepatitis B virus infection in homosexual men and its relation to prior human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 1991; 163:454–459.
31. Weintrob AC, Fieberg AM, Agan BK, Ganesan A, Crum-Cianflone NF, Marconi VC, et al. Increasing age at HIV seroconversion from 18 to 40 years is associated with favorable virologic and immunologic responses to HAART. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008; 49:40–47.
32. Brodine SK, Starkey MJ, Shaffer RA, Ito SI, Tasker SA, Barile AJ, et al. Diverse HIV-1 subtypes and clinical, laboratory and behavioral factors in a recently infected US military cohort. *AIDS* 2003; 17:2521–2527.
33. Centers for Disease Control and Prevention. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR* 1992, 41. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00018871.htm>. [Accessed 4 January 2008]
34. DiaSorin Inc. Enzyme immunoassay for the detection of antibody to hepatitis B surface antigen (anti-HBs) in human serum or plasma [package insert]. Stillwater, MN: DiaSorin, Inc.; 2005. pp. 1–30.
35. Huppler Hullsiek K, Louis TA. Propensity score modeling strategies for the causal analysis of observational data. *Biostatistics* 2002; 4:179–193.
36. Rosenbaum PR, Rubin DB. The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrika* 1983; 70:14–55.
37. Centers for Disease Control and Prevention. Incidence of acute hepatitis B — United States, 1990–2002. *MMWR* 2004; 52: 1252–1254.
38. Goldstein ST, Alter MJ, Williams IT, Moyer LA, Judson FN, Mottram K, et al. Incidence and risk factors for acute hepatitis B in the United States, 1982–1998: implications for vaccination programs. *J Infect Dis* 2002; 185:713–719.
39. Army Medical Surveillance Activity. Vaccine-preventable diseases, military members and other beneficiaries of the U.S. military health system, 2005–2006. *Medical Surveillance Monthly Report* 2007; 13:13–17.

40. Egea E, Iglesias A, Salazar M, Morimoto C, Kruskall MS, Awdeh ZL, et al. The cellular basis for lack of antibody response to hepatitis B vaccine in humans. *J Exp Med* 1991; 173:531–538.
41. Goncalves L, Albarran B, Salmen S, Borges L, Fields H, Montes H, et al. The nonresponse to hepatitis B vaccination is associated with impaired lymphocyte activation. *Virology* 2004; 326:20–28.
42. Cooper CL, Angel JB, Seguin I, Davis HL, Cameron DW. CPG 7909 adjuvant plus hepatitis B virus vaccination in HIV-infected adults achieves long-term seroprotection for up to 5 years. *Clin Infect Dis* 2008; 46:1310–1314.
43. Moore JP, Klasse PJ, Dolan MJ, Ahuja SK. A STEP into darkness or light? *Science* 2008; 320:753–755.
44. Francis DP, Hadler SC, Thompson SE, Maynard JE, Ostrow DG, Altman NL, et al. The prevention of hepatitis B with vaccine: report of the Centers for Disease Control multicenter efficacy trial among homosexual men. *Ann Intern Med* 1982; 97:362–366.
45. de Vries-Sluijs TEMS, Hansen BE, van Doornum GJJ, Springeling T, Evertsz NM, de Man RA, van der Ende ME. A prospective open study of the efficacy of high-dose recombinant hepatitis B rechallenge vaccination in HIV-infected patients. *J Infect Dis* 2008; 197:292–294.
46. Rehermann B, Nascimbeni M. Immunology of hepatitis B virus and hepatitis C virus infection. *Nat Rev Immunol* 2005; 5:215–229.
47. Ferrari C, Penna A, Giuberti T, Tong MJ, Ribera E, Fiaccadori F, Chisari FV. Intrahepatic, nucleocapsid antigen-specific T cells in chronic active hepatitis B. *J Immunol* 1987; 139:2050–2058.
48. Rehermann B, Fowler P, Sidney J, Person J, Redeker A, Brown M, et al. The cytotoxic T lymphocyte response to multiple hepatitis B virus polymerase epitopes during and after acute viral hepatitis. *J Exp Med* 1995; 181:1047–1058.
49. Ferrari C, Penna A, Bertoletti A, Valli A, Antoni AD, Giuberti T, et al. Cellular immune response to hepatitis B virus-encoded antigens in acute and chronic hepatitis B virus infection. *J Immunol* 1990; 145:3442–3449.
50. Lascar RM, Gilson RJ, Lopes AR, Bertoletti A, Maini MK. Reconstitution of hepatitis B virus (HBV)-specific T cell responses with treatment of human immunodeficiency virus/HBV coinfection. *J Infect Dis* 2003; 188:1815–1819.
51. Lascar RM, Lopes AR, Gilson RJ, Dunn C, Johnstone R, Copas A, et al. Effect of HIV infection and antiretroviral therapy on hepatitis B virus (HBV)-specific T cell responses in patients who have resolved HBV infection. *J Infect Dis* 2005; 191:1169–1179.
52. Banda NK, Bernier J, Kurahara DK, Kurrle R, Haigwood N, Sekaly R, Finkel TH. Crosslinking CD4 by human immunodeficiency virus gp120 primes T cells for activation-induced apoptosis. *J Exp Med* 1992; 176:1099–1106.
53. Sheng W, Kao J, Chen P, Huang L, Chang S, Sun H, et al. Evolution of hepatitis B serological markers in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2007; 45:1221–1229.
54. Cornejo-Juarez P, Volkow-Fernandez P, Escobedo-Lopez K, Vilar-Compte D, Ruiz-Palacios G, Soto-Ramirez LE. Randomized controlled trial of hepatitis B virus vaccine in HIV-1-infected patients comparing two different doses. *AIDS Res Ther* 2006; 3:9.