

137. *Schleiffer R, Pernot F, Jones R.* Endothelium is a target organ of parathyroid secretions in genetic hypertensive rats. *Horm Metab Res* 1995; 27: 16–18.
138. *Schluter K.D., Piper H.M.* Trophic effects of catecholamines and parathyroid hormone on adult ventricular cardiomyocytes. *Am J Physiol* 1992; 263: 1739–1746.
139. *Schmieder R.E., Rockstroh J.K., Aepfelbacher F.* et al. Gender-specific cardiovascular adaptation due to circadian blood pressure variations in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1995; 8: 1160–1166.
140. *Schunkert H., Hense H.W.* A heart price to pay for anaemia. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 445–448.
141. *Schunkert H., Hense H.W., Holmer S.R.* et al. Association between a deletion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene and left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med* 1994; 330: 1634–1638.
142. *Silberberg J.S., Racine N., Barre P.E.* et al. Regression of left ventricular hypertrophy in dialysis patients following correction of anemia with recombinant human erythropoietin. *Can J Cardiol* 1990; 6: 1–6.
143. *Silberberg J.S., Rabal D.P., Patton R., Sniderman A.D.* Role of anemia in the pathogenesis of LVH in ESRD. *Am J Cardiol* 1989; 64: 222–224.
144. *Somers V.K., Anderson E.A., Mark A.L.* Sympathetic neural mechanisms in human hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1993; 2: 96–105.
145. *Stenwinkel P., Heimbürger O., Paultre F.* et al. Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int.* 1999; 55: 1899–1911.
146. *Symons G., Fortune F., Greenbaum R.A., Dandona P.* Cardiac hypertrophy, hypertrophic cardiomyopathy, and hyperparathyroidism – an association. *Br Heart J* 1985; 54: 539–542.
147. *Tagawa H., Nagano M., Saito H.* et al. Echocardiographic findings in hemodialysis patients treated with recombinant human erythropoietin – proposal for hematocrit most beneficial to hemodynamics. *Clin Nephrol* 1991; 35: 35–38.
148. *Tian J., Smogorzewski M., Kedes L., Massry S.G.* PTH – PTHrP receptors mRNA in downregulated in chronic renal failure. *Am J Nephrol* 1994; 14: 41–46.
149. *Tschope W., Koch M., Thomas B., Ritz E., German Study Group.* Diabetes and Uremia: Serum lipids predict cardiac death in diabetic patients on maintenance hemodialysis: Results of a prospective study. *Nephron* 1993; 64: 354–358.
150. *U.S. Renal Data System: USRDS 2000 Annual Data Report,* National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2000.
151. *Webb A.T., Reaveley D.A., O'Donnell M., O'Connor B.* et al. Lipids and lipoprotein(α) as risk factors for vascular disease in patients on renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 5: 354–357.
152. *Wizemann V.* Coronary artery disease in dialysis patients. *Nephron* 1996; 74: 642–651.
153. *Wizemann V., Schäfer R., Kramer W.* Follow-up of cardiac changes induced by anemia compensation in normotensive HD patients with LVH. *Nephron* 1993; 64: 202–206.
154. *World Health Statistics Annual* 196, 1998.

Проблемы вакцинопрофилактики гепатита В в условиях лечения программным гемодиализом

М.Л. Зубкин

Государственный институт усовершенствования врачей МО РФ, Московский городской нефрологический центр при городской клинической больнице № 52

Vaccine-prophylaxis of hepatitis B in patients on hemodialysis

M.L. Zubkin

Ключевые слова: хроническая почечная недостаточность, гемодиализ, вирусные гепатиты, вакцинопрофилактика, иммунодефицит.

Заместительная терапия терминальной стадии хронической почечной недостаточности (тХПН), особенно программный гемодиализ (ПГД), относится к факторам риска инфицирования вирусами гепатитов с преимущественно парентеральным путем заражения. Мировой опыт свидетельствует о том, что в период лечения ПГД, в зависимости от регионов, стран и даже отдельных диализных центров, заболеваемость вирусными гепатитами колеблется в широком диапазоне – от 15 до 80%.

Из известных в настоящее время вирусов гепатита основную опасность в условиях лечения ПГД представляют вирус гепатита В (HBV), вирус гепатита дельта (HDV) и вирус гепатита С (HCV). Этим вирусам присущи не только парентеральный путь инфицирования, но и способность к персистенции в организме. Последнее обстоятельство определяет возможность развития хронического гепатита, исходом которого нередко становится цирроз печени (ЦП) и гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) [13, 21, 24, 32, 42, 76].

Адрес для переписки: 123182, г. Москва, ул. Пехотная, д. 3/2, ГКБ № 52
Телефон: 196-19-53. Зубкин Михаил Леонидович

Заражение вирусами гепатитов происходит преимущественно в период лечения ПГД [19, 63]. Расстройства иммунной системы, свойственные больным с тХПН, становятся причиной высокой частоты хронизации заболевания. По нашим данным [2], в условиях лечения гемодиализом HBV-инфекция приобретает хроническое течение у 37% пациентов. Тареев и соавторы (1979) [7], Ribot и соавторы (1979) [69] такой исход острого гепатита В у диализных больных наблюдали еще чаще – соответственно в 52 и 62% случаев. Для сравнения: у людей без ХПН частота развития хронической формы болезни обычно не превышает 5–10% [62, 80].

В случае хронизации гепатита В у больных с тХПН наиболее тяжелое течение болезни наблюдается после трансплантации почки. Это связано с необходимостью постоянной лекарственной иммунодепрессии, направленной на предотвращение отторжения трансплантата, и характеризуется усилением вирусной репликации, а также более частым прогрессированием вплоть до развития ЦП и ГЦК [15, 65]. Имеются также сообщения о негативном внепеченочном влиянии HB-вирусемии. В частности у реципиентов почечного трансплантата возрастает частота развития тяжелых инфекционных осложнений [68], а также некоторых соматических заболеваний, таких, как сахарный диабет и ишемическая болезнь сердца [81].

Таким образом, инфицирование HBV в условиях лечения ПГД способствует формированию очагов инфекции в популяции и негативно влияет на результаты заместительной терапии тХПН, снижая выживаемость и ухудшая качество жизни пациентов. Поэтому для практического здравоохранения высока актуальность проведения комплекса профилактических мероприятий, направленных на уменьшение заболеваемости гепатитом В в центрах гемодиализа.

Важное место в современной системе мер защиты от вирусных инфекций занимает вакцинация. Вакцинопрофилактика гепатита В получила широкое распространение в мире. В связи с особенностями репликации HDV, которая возможна только в присутствии HBsAg, вакцинация против гепатита В является фактором, предотвращающим также развитие гепатита дельта. Вакцина против гепатита С пока не разработана.

Относительно недавно было показано, что если уровень вакцинированных пациентов в центре гемодиализа составляет менее 50%, то это является предиктором распространения HBV-инфекции [75].

Имеется, по крайней мере, два обстоятельства, в связи с которыми подходы к вакцинопрофилактике гепатита В в условиях лечения ПГД требуют специального обсуждения. Во-первых, высокая частота и особенности инфицирования HBV в диализной популяции; во-вторых, иммунодефицит, свойственный больным с тХПН и существенно влияющий на результаты вакцинации.

Распространенность HBV-инфекции и особенности инфицирования в отделениях гемодиализа; универсальные меры профилактики

В диализной популяции число пациентов с HBV-инфекцией отличается значительной вариабельностью и существенно изменилось за последние годы. В конце

70-х годов частота носительства HBsAg в отделениях ПГД Франции превышала 28%, а Германии – 12% [69]. Благодаря программе профилактических мероприятий с применением вакцинации, реализуемой в развитых государствах, частота инфицирования HBV среди гемодиализных больных в Западной Европе к началу 90-х годов, по данным регистра Европейской ассоциации диализа и трансплантации, снизилась до 6,1%, а в Германии – до 3% [48]. В то же время еще во многих регионах, где гигиенические стандарты недостаточны, а вакцинопрофилактика не получила широкого распространения (некоторые страны Восточной Европы, Азии, Центральной Америки), частота носительства HBsAg в отделениях гемодиализа остается высокой и достигает 20–30% [19]. В России частота заражения HBV в условиях лечения ПГД исследована лишь в отдельных центрах некоторых регионов [7, 3, 6, 53].

По нашим наблюдениям, из 669 пациентов, получавших лечение в отделениях гемодиализа лечебно-профилактических учреждений Москвы, у 411 (61%) были обнаружены маркеры текущей или перенесенной HBV-инфекции [2]. Среди инфицированных преобладали больные (315 или 77%), в крови которых определялись специфические антитела к вирусу. Из них HBsAb были обнаружены у 21%, сочетание HBsAb и HBcoreAb – у 24%, в большинстве случаев выявлялись изолированные HBcoreAb (55%).

У 80 (12%) пациентов с HBsAg, персистирующим в крови свыше 6 месяцев, диагностировали хроническую HBV-инфекцию. Из них у 21 (3%) также имелись указания на сопутствующее инфицирование HCV.

В настоящее время пути инфицирования HBV в центрах гемодиализа можно считать установленными. Считается, что инфицирование происходит через контаминированные поверхности диализных мониторов и инструментарий. Заражение также возможно через руки медицинского персонала. Следует учитывать, что в отличие от ВИЧ и HCV-инфекции, при которых вирусная нагрузка составляет в среднем соответственно 3×10^3 [37] и 10^4 – 10^5 копий/мл [22], для HBV-инфекции характерен существенно более высокий уровень вирусемии, обычно колеблющийся в интервале от 5×10^6 до 3×10^9 копий/мл [38]. Передача вируса с диализатом признана маловероятной, поскольку HBV практически не способен преодолевать диализную мембрану, и в растворе может оказаться лишь ничтожно малое число вирусных частиц [70].

В результате наших исследований [1] не удалось обнаружить связь инфицирования HBV с количеством произведенных гемотрансфузий (соответственно $4,1 \pm 0,5$ и $5,2 \pm 1,6$ в группах инфицированных и неинфицированных диализных больных). Эти данные согласуются с результатами публикаций последних лет [63], но противоречат более ранним работам [72]. Снижение значимости трансфузионного пути передачи инфекции связано с улучшением контроля донорской крови и уменьшением числа гемотрансфузий в связи с внедрением в практическую нефрологию препаратов рекомбинантного эритропоэтина.

В то же время подтверждается связь частоты инфицирования HBV с продолжительностью диализного лечения. Нами было установлено [2], что пациенты, в крови которых обнаруживали маркеры вируса, получа-

ли заместительную почечную терапию статистически значимо более продолжительное время по сравнению с неинфицированными (соответственно $14,1 \pm 3,5$ и $5,8 \pm 2,4$ мес.).

Для разработки методов профилактики, в частности вакцинопрофилактики гепатита В, важнейшее значение имеют сведения о темпах инфицирования HBV в условиях лечения ПГД. Нами проанализированы сроки выявления вирусных маркеров в зависимости от начала лечения гемодиализом. Группу для такого анализа составили 90 больных, у которых при первом исследовании после поступления в диализные центры отсутствовали признаки HBV-инфекции (HBsAg, HBsAb и HBcoreAb). В последующем указанные маркеры исследовались ежемесячно. Выявление в процессе наблюдения клинических и/или лабораторных признаков гепатита В позволяло достаточно точно судить о сроках развития болезни и ориентировочно о времени заражения.

Основная часть наблюдавшихся пациентов – 70 человек (76%) – оказалась инфицирована в течение первых 12 месяцев лечения (рис. 1).

При этом почти 2/3 из них заболели уже через 3–4 месяца после начала лечения ПГД, и лишь небольшая часть инфицировалась практически равномерно в течение последующих восьми месяцев (рис. 2).

Пути передачи и скорость инфицирования определяют стратегию профилактики HBV-инфекции в условиях лечения ПГД. Важным мероприятием остается регулярное тестирование пациентов и – в зависимости от полученных результатов – разделение их по диализным залам [77]. HBsAg-позитивные больные должны получать лечение гемодиализом в отдельных помещениях

и, возможно, вместе с теми, у кого в крови определяются протективные антитела. Диализные аппараты должны закрепляться за инфицированными пациентами. Это необходимо не столько для предупреждения передачи инфекции через внутреннее устройство аппарата, сколько для предотвращения ее распространения через наружные поверхности монитора.

Медицинский персонал диализных отделений должен быть вакцинирован. Защитные перчатки следует менять после окончания каждой манипуляции с больным при переходе к другому пациенту. Однако соблюдение указанных мер в обязательном порядке должно подкрепляться вакцинопрофилактикой гепатита В.

В связи с широким распространением HBV-инфекции в центрах диализа важным условием программы вакцинации является предварительное исследование вирусных маркеров для исключения лиц, перенесших гепатит В или страдающих острой или хронической формой этой инфекции. Представленные результаты свидетельствуют о том, что определение только HBsAg не является достаточным критерием отбора на иммунизацию, поскольку не позволяет выявить реконвалесцентов острого гепатита В, в крови которых обычно присутствуют HBcoreAb и/или HBsAb. Исследование HBcoreAb и HBsAb наряду с HBsAg исключит неоправданное применение вакцины у тяжелого контингента больных с тХПН, что имеет как медицинские, так и экономические преимущества.

Дополнительные исследования необходимы для уточнения показаний к вакцинации больных с изолированными HBcoreAb, поскольку целесообразность иммунизации при их выявлении представляется неоднозначной. Имеются как сторонники [5], так и противники такого подхода [74].

Важными для выбора тактики вакцинопрофилактики гепатита В у пациентов на гемодиализе являются данные о быстром темпе инфицирования после начала заместительной почечной терапии. Становится очевидным, что слабый ответ на вакцинацию к 3–4-му месяцу, т. е. еще до ее окончания, ставит таких больных перед реальной угрозой заражения. Это определяет необходимость научного поиска предикторов низкой эффективности иммунизации, а также разработки методов улучшения ее результатов.

Механизмы противовирусного иммунитета и особенности иммунных нарушений при хронической почечной недостаточности

Иммунная защита от вируса гепатита В обеспечивается главным образом Т-лимфоцитами. В активном состоянии цитотоксические CD8+ Т-лимфоциты способны уничтожать клетки, инфицированные вирусом. Активация специфичных к вирусам CD4+ Т-лимфоцитов-хелперов ведет к стимуляции созревания В-лимфоцитов, которые, в свою очередь, продуцируют протективные антитела, ограничивающие скорость распространения вирусных частиц в организме. Пусковым механизмом к выработке таких антител является HBsAg. Процесс образования антител особенно важен при первых контактах организма с HBV или после того, как вирусы освобождаются из лизированных клеток печени под воздействием цитотоксических Т-лимфо-

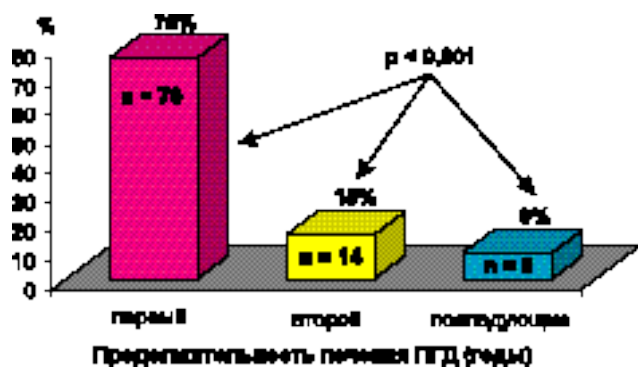


Рис. 1. Темпы инфицирования HBV в условиях лечения ПГД

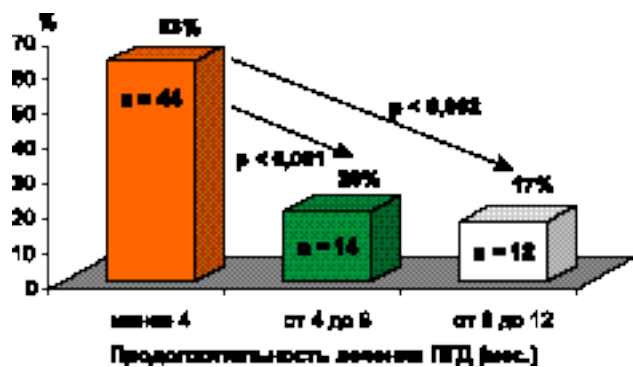


Рис. 2. Темпы инфицирования HBV в течение первого года лечения ПГД

цитов.

Антиген-специфическая активация лимфоцитов происходит после встречи, обработки и представления антигенов антигенпредставляющими клетками (АПК). Более детально этот процесс осуществляется следующим образом (рис. 3): после протеолитической обработки пептидов антиген АПК представляет их фрагменты в связке с молекулой белка системы HLA II класса рецептору CD4+T-лимфоцита. Это обеспечивает первый антиген-специфический сигнал для лимфоцитарной активации. Поскольку тип реакции лимфоцитов может отличаться, для определения последующего ответа лимфоцитам необходим второй сигнал [54]. Такая костимуляция лимфоцитов осуществляется с помощью сигнала, который передается им АПК в виде так называемых молекул B7 [50]. Относящиеся к иммуноглобулинам, эти молекулы бывают, по

крайней мере, трех типов в зависимости от особенностей экспрессии и регуляции. Несмотря на имеющиеся различия, все молекулы B7 связываются на поверхности T-лимфоцитов с одинаковыми лигандами: для активации T-клеток – с молекулами CD28, а для подавления их активности – с CTLA-4. Считается, что костимуляция необходима главным образом для первичной T-клеточной активации и требуется в меньшей степени при повторных контактах с антигеном [73].

В настоящее время клиническая роль молекул адгезии B7-1 (CD80) и B7-2 (CD86) определена, а молекул B7-H1 – еще обсуждается [35]. В частности известно, что молекулы B7-2 участвуют во взаимодействии АПК и T-лимфоцитов на наиболее ранних стадиях иммунного ответа. Координация экспрессии и костимуляции позволяет усиливать согласованные действия между АПК и T-клетками во время инфицирования и

наоборот: ослаблять их после благополучного завершения иммунной реакции. Первоначально молекулы B7-2 совместно с представляемым антигеном связываются с CD28 на поверхности лимфоцитов, что ведет к их активации. Несколько позже на поверхности АПК экспрессируются молекулы B7-1. Они также соединяются с CD28, способствуя увеличению T-клеточной активности. В ответ на стимуляцию B7-1 лимфоциты, в свою очередь, начинают экспрессировать другой лиганд для B7 – молекулы CTLA-4. Образование комплекса CTLA-4 с частью молекул B7-1 ведет к подавлению функциональной активности T-лимфоцитов.

Первые сообщения о том, что ХПН свойственны элементы иммунодефицита, появились достаточно давно [20]. Doherty и соавторы (1998) [19] образно определили это состояние как «иммунный дефект уремии». Первоначально считалось, что расстройства иммунитета при тХПН, в основе которых лежит

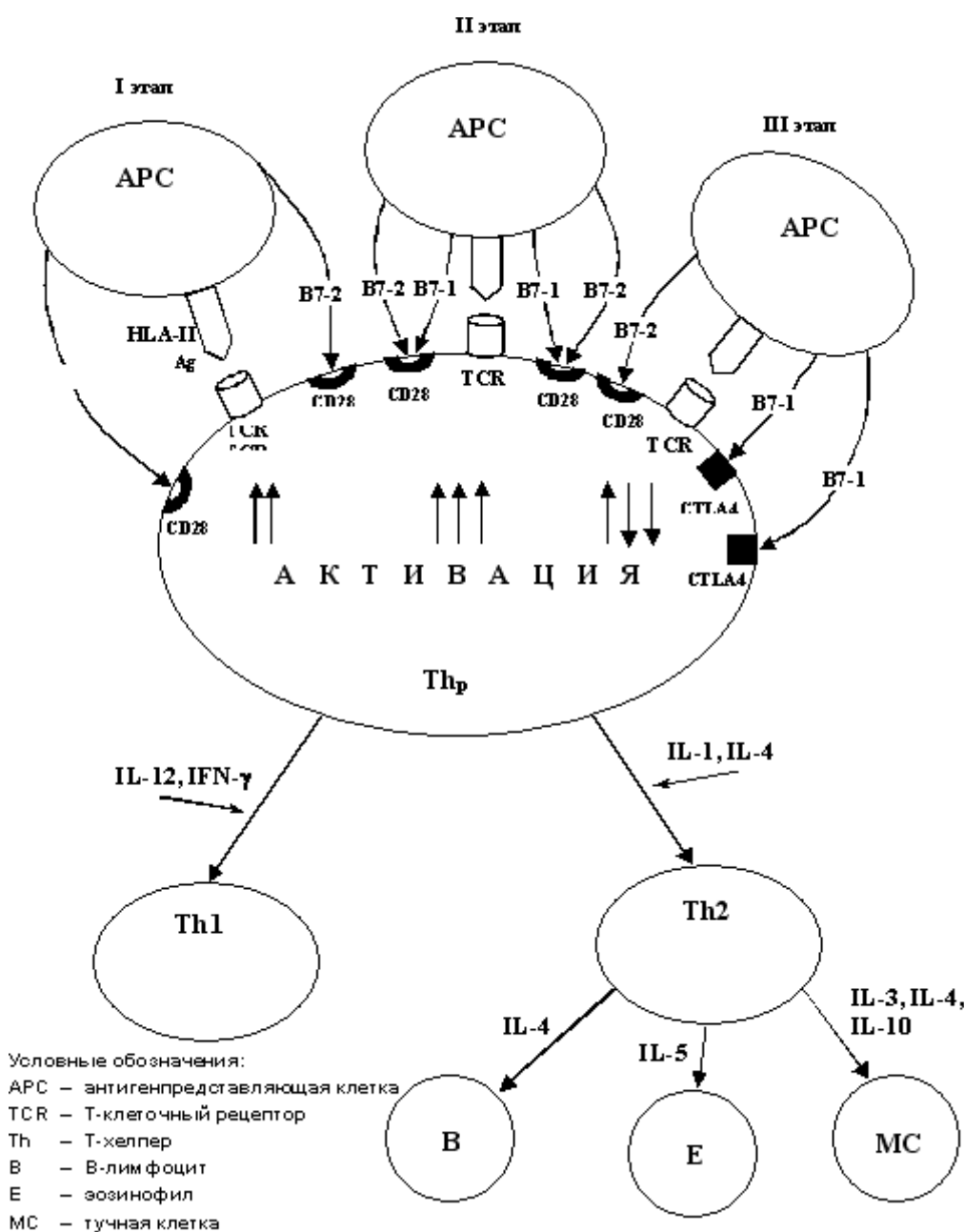


Рис. 3. Механизм первичного иммунного ответа

Т-клеточная дисфункция [17], связаны главным образом с нарушением процесса пролиферации Т-клеток [55] или с повреждением механизма выработки интерлейкина-2 и некоторых других цитокинов [23]. Имелись сообщения также о функциональной недостаточности Т-клеток эффекторов [14]. Несмотря на то, что в количественном отношении уровень основных иммуноглобулинов в плазме (IgG, IgA, IgM) при тХПН обычно остается нормальным [12], специфический антительный ответ оказался подавленным [9, 11, 79].

Исследования последних лет подтвердили представления о преимущественном повреждении при уремии клеточного иммунитета и, в частности, расстройств Т-клеточной активации. Исследования Girndt и соавторы в 1994 [29, 31] показали, что наиболее вероятной причиной такой дисфункции является снижение экспрессии молекул В7-2 на поверхности моноцитов на 30–40% по сравнению со здоровыми. В условиях повреждения процесса костимуляции происходит снижение продукции фактора роста Т-клеток интерлейкина-2 (IL-2). Однако уменьшение образования IL-2 является следствием, а не причиной, как это считалось ранее, иммунодефицита, свойственного терминальной стадии ХПН.

Таким образом, пониженная активация CD4+ Т-лимфоцитов-хелперов при уремии возникает в результате дисфункции АПК. Это подтверждается исследованиями *in vitro*, результаты которых свидетельствуют о том, что при сохраненной костимуляции функциональная активность Т-клеток не была нарушена [27, 55].

У больных с тХПН, инфицированных HBV, функциональный дефект CD4+ Т-лимфоцитов-хелперов сказывается как на функции цитотоксических Т-клеток, так и на активности В-лимфоцитов, вырабатывающих антитела против зависимых от состояния Т-лимфоцитов вирусных антигенов (HBsAg). Напротив, антительная продукция к независимым от Т-клеток антигенам (например пневмококковый капсулярный полисахарид) остается у диализных больных сохранной [9]. Следует также учитывать, что на характер иммунного ответа при HBV-инфекции у пациентов на гемодиализе может также оказывать влияние выработка провоспалительных цитокинов.

Клинически нарушение функции АПК при уремии проявляется склонностью к персистенции вируса, низким уровнем или даже отсутствием цитолиза, а также слабым образованием HBs-антител. Таким образом, иммунодефицит, свойственный ХПН, способен не только изменять течение и исход HBV-инфекции в условиях заместительной терапии, но также влиять на результаты вакцинопрофилактики гепатита В у этого контингента больных.

Однако индивидуальные различия результатов вакцинации не могут быть объяснены только вышеуказанными нарушениями иммунитета, поскольку они встречаются практически у всех диализных пациентов. Эта проблема подробно рассматривается в обзоре Girndt и Kohler (2002) [28]. На основании собственных и литературных данных авторы полагают, что вариабельность ответов на иммунизацию определяется образованием провоспалительных цитокинов, вырабатываемых мононуклеарами периферической крови, что ведет к дополнительным расстройствам иммунитета

[26] и усугублению уже имеющегося иммунодефицита. В условиях уремии продукция таких цитокинов стимулируется контаминацией бактериальными агентами, а также контактом крови с диализной мембраной и различной степенью активации комплемента [25, 51, 67].

Относительно недавно стало известно о существовании генетически детерминированных индивидуальных особенностей организма в способности противостоять воздействию провоспалительных факторов. В частности оказалось, что интерлейкин-10 (IL-10) ответственен за эффективное подавление их активации как у здоровых лиц, так и у больных на гемодиализе [26, 60]. В свою очередь, продукция IL-10 определяется специальным геном, от полиморфизма которого зависит, как будет его носитель реагировать на воздействие провоспалительных цитокинов. Диализные пациенты с генотипом, определяющим усиленную продукцию IL-10, имеют менее выраженные признаки активации хронического воспаления по сравнению с обладателями IL-10 низко продуцирующего генотипа. Активное образование IL-10 оказалось связано с эффективной иммунизацией против гепатита В и наоборот [30].

Girndt и Kohler (2002) [28] полагают, что уменьшение выраженности уремической интоксикации и снижение провоспалительной активации должно положительно влиять на характер иммунного ответа у гемодиализных пациентов. По их мнению, это теоретическое положение пока еще не получило подтверждения клинической практикой, хотя снижение уровня провоспалительной активации реально может быть достигнуто, например, при использовании высокособовместимого диализного оборудования и стерильного диализата [25, 71]. Уменьшение уремической интоксикации действительно улучшает функцию иммунной системы, однако остается неясным, согласуется ли это с действительным улучшением результатов вакцинации у больных с тХПН. Было показано, что применение гемодиализа при уремии повышает активность лимфоцитов по сравнению с их додиализным состоянием [45]. Кроме того, активность иммунитета у диализных больных возрастает также, когда показатель адекватности диализа Kt/V увеличивается с уровня 0,92 до 1,16 [28].

Стандартная схема вакцинопрофилактики гепатита В в условиях лечения гемодиализом

Активная вакцинация против гепатита В начала проводиться в мире с конца 70-х годов. После удачного опыта иммунизации здоровых людей первые результаты ее применения у больных на гемодиализе оказались обескураживающими. По сравнению со здоровыми, у которых частота ответа на вакцинацию достигала в среднем 95%, в диализной популяции образование антител оказалось подавленным, а применение вакцины в обычной дозировке было малоэффективным. В связи с этим современные подходы к вакцинопрофилактике гепатита В у больных с тХПН предполагают использование двойных доз вакцины, назначаемых по усиленным схемам. Наиболее часто применяется режим иммунизации 0–1–2–6 месяцев. В настоящее время такая схема вакцинопрофилактики гепатита В в условиях лечения ПГД может быть признана стандартной. При наличии показаний возможна бустерная вакцинация через 12

месяцев.

Эффективность иммунизации оценивается по величине титра антител к HBsAg вакцины. Общепринятым критерием успешной вакцинации является титр антител, превышающий 10 мМЕ/мл [33]. Однако даже у лиц без почечной недостаточности в случаях, если титр анти-HBs не достигает 100 мМЕ/мл, происходит его быстрое снижение до неопределяемого в крови уровня. Более того, наш опыт свидетельствует [4], что у 2 пациентов, получавших лечение ПГД, инфицирование HBV произошло через несколько месяцев после окончания вакцинации при величине титра протективных антител на момент ее окончания 38 и 48 мМЕ/мл. В связи с вышеизложенным мы поддерживаем точку зрения ряда исследователей [16, 39, 59, 83] о желательности достижения в результате вакцинопрофилактики величины титра анти-HBs 100 мМЕ/мл и более. Придерживаясь такой оценки, Sherlock и Dooley (1997) [74] выделяют три варианта ответа на вакцинацию против гепатита В. Отрицательный результат, или неэффективная вакцинация, – титр антител ниже 10 мМЕ/мл; слабый ответ – титр колеблется от 10 до 99 мМЕ/мл; наконец, достаточный ответ – титр составляет 100 мМЕ/мл или более.

Многочисленные сообщения о результатах вакцинопрофилактики гепатита В в центрах ПГД различных стран свидетельствуют о том, что, несмотря на усиленную модификацию, число больных, у которых титр антител достиг протективного уровня, существенно уступает здоровой популяции. В частности Mitwalli (1996) [58], Peces и соавторы (1997) [66], Khan и соавторы (1996) [47], Navarro и соавторы (1996) [61], Каперонис и соавторы (1999) [43] наблюдали ответ на вакцину в титре свыше 10 мМЕ/мл соответственно у 66,7%; 72,5%; 74%; 76,6%; 79% и максимально Vergia и соавторы (1992) [10] – у 81,4% вакцинированных диализных пациентов. Такие результаты определяют необходимость поиска методов повышения эффективности вакцинации против гепатита В у больных на ПГД.

Новые подходы к вакцинопрофилактике гепатита В в условиях лечения гемодиализом

В настоящее время можно выделить четыре основных направления оптимизации результатов вакцинопрофилактики гепатита В у больных уреимией:

- 1) изменение способа вакцинации;
- 2) ее более раннее начало (назначение вакцины в додиализную стадию ХПН);
- 3) использование иммуностимуляторов или цитокинов;
- 4) применение вакцин нового поколения, в состав которых включены домены pre-S1 и pre-S2 поверхностного антигена вируса.

Первое направление получило развитие после исследований группы авторов из США [57], которые показали, что внутрикожное введение 2 мкг вакцины здоровым волонтерам по схеме 0–1–6 мес. позволило добиться степени иммунизации, близкой к той, что была получена при назначении стандартной дозы внутримышечно по аналогичной схеме.

В 1991 году Ono и Kashiwagi [64] сообщили об удачном внутрикожном применении вакцины по 5 мкг каждые 2 недели у больных, получавших лечение ПГД.

Авторы отмечали, что внутрикожный способ введения вакцины не уступал внутримышечному как по уровню титра антител к HBsAg, так и по числу больных, у которых развился должный уровень противовирусной защиты. В то же время нарастание титра анти-HBs при интрадермальном введении вакцины происходило у этих пациентов существенно быстрее по сравнению с внутримышечным. Минимально допустимый в качестве защитного титр антител свыше 10 мМЕ/мл, при внутрикожном способе вакцинации был отмечен уже через неделю после назначения вакцины, а при введении в мышцу – не ранее чем через 8 недель. Столь быстрое развитие положительного ответа особенно актуально в условиях лечения ПГД, поскольку риск раннего инфицирования оказался очень высоким. В связи с этим даже существует предложение, пока не апробированное в клинике, о возможном применении специфического гепатит-В-иммуноглобулина на протяжении первых двух месяцев заместительной терапии до появления достаточного количества защитных антител [6]. Среди преимуществ внутрикожного способа вакцинации следует подчеркнуть существенный экономический эффект по сравнению со стандартным внутримышечным введением.

Marangi и соавторы (1994) [52] использовали внутрикожное назначение вакцины по 5 мкг каждые 2 недели в небольшой группе больных, у которых внутримышечная вакцинация по схеме 0–1–2–6–12–18 месяцев оказалась неэффективной. Уже через 2 месяца после перехода на внутрикожный способ введения вакцины все первоначально резистентные к ней пациенты имели достаточный уровень противовирусной защиты. В то же время было отмечено более быстрое снижение концентрации антител у этих больных по сравнению с теми, кто позитивно ответил на стандартную схему вакцинопрофилактики. Положительные результаты внутрикожной вакцинации авторы объясняют возможностью более длительного присутствия антигена в коже и особенностями представления антигена иммунной системе специфическими интрадермальными антигенпредставляющими клетками – клетками Лангерганса, которые оказались более эффективными и менее подверженными влиянию уремии по сравнению с АПК регионарных лимфатических узлов.

Приведенные выше результаты были подтверждены Vlassopoulos и соавторами (1997) [78], однако оспариваются Е.А. Савиным (1996) [6], Zoulek и соавторами (1984) [82] и некоторыми другими авторами.

Другой путь оптимизации результатов вакцинопрофилактики гепатита В у больных с ХПН предполагает максимально раннюю вакцинацию, поскольку депрессия гуморального иммунитета выявляется уже на начальной стадии почечной недостаточности [49]. По мнению Kohler (1994) [48], наиболее эффективной вакцинация оказывается в тех случаях, когда она проводится при низком уровне азотемии (концентрация креатинина плазмы не превышает 2–3 мг%). Jungers и соавторы (1990) [40] предлагают начинать иммунизацию до тех пор, пока клиренс креатинина не снизился до 20 мл/мин. Преимущества ранней вакцинации при ХПН не ограничиваются увеличением числа пациентов с адекватным ответом на назначение вакцины. Серьезным аргументом в пользу такого подхода является

также то обстоятельство, что к моменту начала лечения ПГД у этих больных уже имеется поствакцинальный иммунитет. В результате исчезает опасность раннего инфицирования HBV, которой подвергаются пациенты, вакцинированные лишь в начале лечения диализом. Такая угроза связана с фактором времени, которое необходимо для образования защитных антител после назначения вакцины. Обычно этот интервал составляет 2–3 месяца, но, как было показано выше, именно на этот период приходится пик инфицирования.

Еще одно направление в повышении эффективности вакцинации против гепатита В при тХПН предполагает использование препаратов, стимулирующих иммунный ответ. С этой целью ряд авторов с успехом применили следующие подходы:

а) вакцина в дозе 40 мкг назначалась внутримышечно по схеме 0–1–6 мес. в сочетании с левamisолом по 80 мг после каждого сеанса ГД на протяжении 4 месяцев [46],

б) вакцина в дозе 40 мкг вводилась внутримышечно по схеме 0–1–2 мес. совместно с интерфероном- α 2а ч/д в течение 1 недели [18],

в) при недостаточном эффекте вакцинации дозой 40 мкг внутримышечно по схеме 0–1–6 мес. за 24 часа до бустерного введения вакцины производилась в/м инъекция колониестимулирующего фактора гранулоцитов-макрофагов (GM-CSF) [36]. Повторный курс иммунизации с предварительным введением 300 мкг GM-CSF у первоначально резистентных диализных больных также оказался эффективным у Кароог и соавторов (1999) [44].

Meuer и соавторы (1989) [56] и Jungers и соавторы (1994) [41] применили повторное назначение вакцины одновременно с малыми дозами интерлейкина-2 у первоначально резистентных больных с тХПН и при этом получили противоречивые результаты.

Весьма перспективной представляется вакцина третьего поколения, в состав которой включены pre-S1- и pre-S2-эпитопы внешней оболочки вируса. Haubitz и соавторы (1996) [34] сообщили о появлении достаточного титра протективных антител у 71% больных с тХПН, предварительно не ответивших на введение обычной вакцины. В то же время следует отметить, что опыт использования вакцины с pre-S1- и pre-S2-белками в диализной популяции пока невелик.

Формирование поствакцинального иммунитета к вирусу гепатита В у пациентов с уреимией имеет избирательный характер, поэтому существенной особенностью организации вакцинопрофилактики гепатита В в условиях лечения ПГД является необходимость контроля титра антител к HBsAg по ходу и после завершения вакцинации. При достижении необходимого уровня антительной защиты (минимально свыше 10 мМЕ/мл, оптимально более 100 мМЕ/мл) в последующем показан ежегодный контроль за концентрацией анти-HBs. В случае уменьшения титра антител ниже протективного уровня рекомендуется ревакцинация.

Таким образом, результаты вакцинопрофилактики гепатита В при тХПН не могут в полной мере удовлетворить потребности практического здравоохранения. Остается множество вопросов, требующих неотложного решения.

Литература

1. Зубкин М.Л., Селиванов Н.А., Стаханова В.М. и др. Распространенность и особенности инфицирования вирусами гепатитов В и С в условиях лечения гемодиализом. *Вопр. вирусол.* 2000; 1: 10–14.
2. Зубкин М.Л., Селькова Е.П., Стаханова В.М. и др. Гепатит В в центрах гемодиализа Москвы: клиничко-эпидемиологическая характеристика. *Нефрология и диализ* 2001; 4: 442–446.
3. Ивашкин В.Т., Калинин А.В., Ивлев А.С. и др. Распространенность вирусов гепатитов В и С среди доноров крови, больных и медицинского персонала. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии.* 1993; 2: 34–38.
4. Кожожарь Ю.В. Клиничко-эпидемиологическая характеристика гепатита В у больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности в условиях лечения программным гемодиализом; особенности вакцинопрофилактики: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2000.
5. Майер К.П. Гепатит и последствия гепатита. М.: Гэотар Медицина, 1999: 51–54.
6. Савин Е.А. Вирусные гепатиты (частные аспекты проблемы). Санкт-Петербург: Наука, 1996: 85–94, 115–120.
7. Тареев Е.М., Ермоленко В.М., Ананьев В.А. и др. Вирусные гепатиты у больных, находящихся на поддерживающем ГД. Особенности клиники. *Вопросы эпидемиологии. Вестник АМН СССР.* 1979; 4: 20–26.
8. Alter M.J., Favero M.S., Maynard J.E. Impact of infection control strategies on the incidence of dialysis-associated hepatitis in the United States. *J Infect Dis* 1986; 153: 1149–1151.
9. Beaman M., Michael J., MacLennan I.C., Adu D. T cell independent and T cell dependent antibody response in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1989; 4: 216–221.
10. Bergia R., Pellerey M., Berto I. et al. Hepatitis B Vaccination in Uremic Patients: Comparison between Recombinant and Plasma-Derived Vaccine. *Nephron* 1992; 61: 328.
11. Cappel R., Van Beers D., Liesnard C., Dratwa M. Impaired humoral and cell-mediated immune responses in dialyzed patients after influenza vaccination. *Nephron* 1983; 33: 21–25.
12. Casciani C.U., de Simone C., Bonini S. et al. Immunological aspects of chronic uremia. *Kidney Int* 1978; 14: 545–554.
13. Colombo M., Choo Q.L., DelNinno E. et al. Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in Italian patients with hepatocellular carcinoma. *Lancet* 1989; 334: 1006–1009.
14. Crosnier J., Degos F., Jungers P. Dialysis associated hepatitis. In: Replacement of renal function by dialysis (ed. Maher J.F.) Dordrecht: Kluwer Academic, 1989: 881–903.
15. Debure A., Degos F., Pol S. et al. Liver disease and hepatic complications infection in renal transplant patients. *Adv Nephrol* 1988; 17: 375–400.
16. Department of Health Advisory Group on Hepatitis. Protecting health care workers and patients from hepatitis B. Recommendations of the Advisory Group on Hepatitis. HMSO, London, 1993.
17. Descamps-Latscha B. Infection and immunity in end-stage renal disease. In: Dialysis (ed. Henrich W.L.) Baltimore, Philadelphia, Hong Kong: Williams & Wilkins, 1994: 209–224.
18. Dilek K., Dilek S., Ersoy A. et al. Factors influencing response to hepatitis B vaccination of haemodialysis patients and timing of additional booster doses. XXXIV-th Congress ERA EDTA, Geneva, 1997.
19. Doherty C.C., Girmat M., Gerken G., Kohler H. The patient with failing renal function. Hepatitis. In: Oxford Textbook of Clinical Nephrology. (ed. Davison A.M., Cameron J.S., Grunfeld J.-P. et al.) Oxford, New York, Tokyo: Oxford University Press, 1998: 1924–1935.
20. Dummin G.J., Couch N.P., Murray J.E. Prolonged survival of skin homografts in uremic patients. *Ann NY Acad Sci* 1957; 64: 967–976.
21. Dusheiko G., Hoofnagle J.H. In: Oxford Textbook of Clinical Hepatology (ed. McIntyre N., Benhamou J.-P., Bircher J., Rizzetto M., Rodes J.). Oxford: Oxford University Press, 1991; 571–592.
22. Garson J.A., Brillanti S., Ring C. et al. Hepatitis C viraemia rebound after «successful» interferon therapy in patients with chronic non-A, non-B hepatitis. *J Med Virol* 1992; 37: 210–214.
23. Gerez L., Madar L., Sbkolnik T. et al. Regulation of interleukin-2 and interferon- γ gene expression in renal failure. *Kidney Int* 1991; 40: 266–272.
24. Gerlich W.H., Thomssen R. Terminology, structure and laboratory diagnosis of hepatitis viruses. In: Oxford Textbook of Clinical Hepatology (ed. McIntyre N., Benhamou J.-P., Bircher J., Rizzetto M., Rodes J.). Oxford: Oxford University Press, 1991; 537–565.
25. Girmat M., Heisel O., Kohler H. Influence of dialysis with polyamide

- versus hemophane hemodialysis on monokines and complement activation during a four month long-term study. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 676–682.
26. *Girndt M, Kobler H, Schiedhelm Weick E* et al. Production of interleukin-6, tumor necrosis factor alpha and interleukin-10 *in vitro* correlates with the clinical immune defect in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 1995; 47: 559–565.
 27. *Girndt M, Kobler H, Schiedhelm-Weick E* et al. T-cell activation defect in hemodialysis patients: Evidence for a role of the B7/CD28 pathway. *Kidney Int* 1993; 44: 359–365.
 28. *Girndt M, Kobler H*. Hepatitis B Virus Infection in Hemodialysis Patients. *Seminars in Nephrology* 2002; 4: 340–350.
 29. *Girndt M, Sester M, Sester U* et al. Defective expression of B7-2 (CD86) on monocytes of dialysis patients correlates to the uremia-associated immune defect. *Kidney Int* 2001; 59: 1382–1389.
 30. *Girndt M, Sester U, Sester M* et al. The interleukin-10 promoter genotype determines clinical immune function in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2001; 60: 2385–2391.
 31. *Girndt M, Trumpfeller C, Hunger F* et al. Reduced expression of B7-molecules on monocytes of hemodialysis patients is involved in impaired T-cell activation. *J Am Soc Nephrol* 1994; 5: 748.
 32. *Hadziyannis S J*. Hepatocellular carcinoma and type B hepatitis. *Clin in Gastroenterol* 1980; 9: 117–134.
 33. *Hall AJ*. Hepatitis B vaccination: protection for how long and against what? *Brit Med J* 1993; 307: 176–177.
 34. *Haubitz M, Eberding G, Beigel A* et al. Clinical experience with a new recombinant hepatitis-B vaccine in previous non-responders with chronic renal insufficiency. *Clin Nephrol* 1996; 45: 180–182.
 35. *Henry J, Müller MM, Pontarotti P*. Structure and evolution of the extended B7 family. *Immunol Today* 1999; 20: 285–288.
 36. *Hess G, Kreiter F, Kosters W, Deusch K*. The effect of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) on hepatitis B vaccination in haemodialysis patients. *J Viral Hepat* 1996; 3: 149–153.
 37. *Holodniy M, Katzenstein DA, Israelski DM* et al. Reduction in plasma human immunodeficiency virus ribonucleic acid after dideoxynucleoside therapy as determined by the polymerase chain reaction. *J Clin Invest* 1991; 88: 1755–1759.
 38. *Jalava T, Ranki M, Bengtstrom M* et al. A rapid and quantitative solution hybridization method for detection of HBV DNA in serum. *J Virol Methods* 1992; 36: 171–180.
 39. *Jilg W, Schmidt M, Deinhardt F*. Persistence of specific antibodies after hepatitis B vaccination. *J Hepatol* 1988; 6: 201–207.
 40. *Jungers P, Chauveau P, Loubaris T* et al. Immune response to hepatitis B vaccine in chronic uremic patients. In: *Progress in hepatitis B immunization* (ed. Coursaget P. and Tong M.J.), Colloque INSERM, John Libbey Eurotext. 1990; 194: 187–195.
 41. *Jungers P, Devillier P, Salomon H* et al. Randomised placebo-controlled trial of recombinant interleukin-2 in chronic uremic patients who are non-responders to hepatitis B vaccine. *Lancet* 1994; 344: 856–857.
 42. *Kalayci C, Jobson PJ, Davis SE, Williams R*. Hepatitis B virus related hepatocellular carcinoma in the non-cirrhotic liver. *Hepatology* 1991; 12: 54–59.
 43. *Kaperonis N* et al. Long-term effectiveness of intradermal vs intramuscular vaccination against hepatitis B in hemodialysis patients. XXXVI Congress of the European Renal Association European Dialysis and Transplant Association, Madrid, Spain. 1999; 236.
 44. *Kapoor D, Aggarwal SR, Singh NP* et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor enhances the efficacy of hepatitis B virus vaccine in previously unvaccinated hemodialysis patients. *J Viral Hepat* 1999; 6: 405–409.
 45. *Kaul H, Girndt M, Sester U* et al. Initiation of hemodialysis treatment leads to improvement of T cell activation in patients with end stage renal diseases. *Am J Kidney Dis* 2000; 5: 611–614.
 46. *Kayatas M, Akalin L, Ozdemir FN* et al. Levamisole treatment enhances protective antibody response to hepatitis B virus vaccination (HBVV). 34th Congress ERA-EDTA. Geneva. 1997; 173.
 47. *Khan AN, Bernardini J, Rault RM, Piraino B*. Low seroconversion with hepatitis B vaccination in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 1996; 16: 370–373.
 48. *Kobler H*. Hepatitis B immunisation in dialysis patients is it worthwhile? *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 1719–1720.
 49. *Kurz P, Kobler H, Meuer S* et al. Impaired cellular immune responses in chronic renal failure: evidence for a T cell defect. *Kidney Int* 1986; 29: 1209–1213.
 50. *Liu Y, Linsley PS*. Costimulation of T cell growth. *Current Opin in Immunol* 1992; 4: 265–270.
 51. *Lonnemann G, Linnenweber S, Burg M* et al. Transfer of endogenous pyrogens across artificial membranes? *Kidney Int Suppl* 1998; 66: 43–46.
 52. *Marangi AL, Giordano R, Montanaro A* et al. Hepatitis B virus infection in chronic uremia: long-term follow-up of a two-step integrated protocol of vaccination. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 537–542.
 53. *Martinov S, Kugaevskaya A, Kopyrina E* et al. Hepatitis virus infection in haemodialysis patients in Sakha Republic (Yakutia). XXXVI Congress of the European Renal Association European Dialysis and Transplant Association, Madrid, Spain. 1999; 216.
 54. *McAdam AJ, Schweitzer AN, Sharpe AH*. The role of B7 costimulation in activation and differentiation of CD4+ and CD8+ T cells. *Immunol Rev* 1998; 165: 231–247.
 55. *Meuer SC, Hauer M, Kurz P* et al. Selective blockade of the antigen-receptor-mediated pathway of T cell activation in patients with impaired immune responses. *J Clin Invest* 1987; 80: 743–749.
 56. *Meuer SC, Dumann H, Meyer zum Buschenfelde KH, Kobler H*. Low-dose interleukin-2 induces systemic immune responses against HBsAg in immunodeficient non-responders to hepatitis B vaccination. *Lancet* 1989; i: 15–18.
 57. *Miller KD, Gibbs RD, Mulligan MM* et al. Intradermal hepatitis B virus vaccine: immunogenicity and side-effects in adults. *Lancet* 1983; 2: 1454–1456.
 58. *Mitwally A*. Responsiveness to hepatitis B vaccine in immunocompromised patients by doubling the dose scheduling. *Nephron* 1996; 73: 417–420.
 59. *Morgan DR* (ed.) for the British Medical Association Board of Science and Education. A code of practice for implementation of the UK hepatitis B immunisation guidelines for the protection of patients and staff. London: British Medical Association, 1995.
 60. *Morita Y, Yamamura M, Kasibara N* et al. Increased production of interleukin-10 and inflammatory cytokines in blood monocytes of hemodialysis patients. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol* 1997; 98: 19–33.
 61. *Navarro JF, Teruel JL, Mateos ML* et al. Antibody level after hepatitis B vaccination in hemodialysis patients: influence of hepatitis C virus infection. *Am J Nephrol* 1996; 16: 95–97.
 62. *Neilson JO, Dietrichson O, Elling P, Christofferson P*. Incidence and meaning of persistence of Australian antigen in patients with acute viral hepatitis: development of chronic hepatitis. *N Engl J Med* 1971; 285: 1157–1159.
 63. *Neto MC, Draibe SA, Silva AEB* et al. Incidence of and risk factors for hepatitis B virus and hepatitis C virus infection among hemodialysis and CAPD patients: evidence for environmental transmission. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 240–246.
 64. *Ono K, Kashiwagi S*. Complete seroconversion by low-dose intradermal injection of recombinant hepatitis B vaccine in haemodialysis patients. *Nephron* 1991; 58: 47–51.
 65. *Parfrey PS, Farge D, Forbes RD C* et al. Chronic hepatitis in end-stage renal disease: Comparison of HbsAg-negative and HbsAg-positive patients. *Kidney Int* 1985; 28: 959–967.
 66. *Peces R, de la Torre M, Alcazar R, Urria JM*. Prospective analysis of the factors influencing the antibody response to hepatitis B vaccine in haemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 239–245.
 67. *Pertosa G, Tarantino EA, Gesualdo L* et al. C5b-9 generation and cytokine production in hemodialyzed patients. *Kidney Int Suppl* 1993; 41: 221–225.
 68. *Rao VK, Ma J*. Chronic viral hepatitis enhances the risk of infection but not acute rejection in renal transplant recipients. *Transplantation* 1996; 62: 1765–1769.
 69. *Ribot S, Rolbstein M, Goldblat M* et al. Duration of hepatitis B surface antigenemia (HBsAg) in hemodialysis patients. *Arch Intern Med* 1979; 139: 178–180.
 70. *Scheiarniann N, Thraenbart O, Dermietzel R* et al. Permeability of dialysis membranes for hepatitis-B virus: On the prophylaxis of hepatitis in a hemodialysis centre. *Dtsch Med Wochenschr* 1977; 102: 10–13.
 71. *Schindler R, Lonnemann G, Schaffer J* et al. The effect of ultrafiltered dialysate on the cellular content of interleukin-1 receptor antagonist in patients on chronic hemodialysis. *Nephron* 1994; 68: 229–233.
 72. *Schubertman N, Singer I*. Infectious hepatitis in dialysis patients. *Amer J Kidney Dis* 1987; 9: 447–455.
 73. *Schweitzer AN, Sharpe AH*. Studies using antigen-presenting cells lacking expression of both B7-1 (CD80) and B7-2 (CD86) show distinct requirements for B7 molecules during priming versus restimulation of Th2 but not Th1 cytokine production. *J Immunol* 1998; 161: 2762–2771.
 74. *Sherlock S, Dooley J*. Diseases of the liver and biliary system. Ox-

ford, London, Edinburg, Malden: Blackwell Science Ltd 1997: 274–335.

75. *Tokars JL, Alter MJ, Favero MS* et al. National surveillance of dialysis associated diseases in the United States, 1993. *ASAIO J* 1996; 42: 219–229.

76. *Tremolada F, Casarin C, Alberti A* et al. Long-term follow-up of non-A, non-B (type C) posttransfusion hepatitis. *Hepatology* 1992; 16: 273–281.

77. *Tokars JL, Arduino MJ, Alter MJ*. Infection control in hemodialysis units. *Infect Dis Clin North Am* 2001; 15: 797–812.

78. *Vlassopoulos D, Arvanitis D, Lilis D* et al. Complete success of intradermal vaccination against hepatitis B in advanced chronic renal failure and hemodialysis patients. *Ren Fail* 1997; 19: 455–460.

79. *Wilson WEC, Kirkpatrick CHH, Talmadge DW*. Suppression of immunologic responsiveness in uremia. *Ann Intern Med* 1965; 62: 1–8.

80. *Wright TL, Lau JY*. Clinical aspects of hepatitis B virus infection. *Lancet* 1993; 342: 1340–1344.

81. *Younossi MZ, Braun EW, Protiva AD* et al. Chronic viral hepatitis in renal transplant recipients with allografts functioning for more 20 years. *Transplantation* 1999; 67: 272–275.

82. *Zoulek G, Lorbeer B, Jilg W, Deinhardt F*. Evaluation of a reduced dose of hepatitis B vaccine administered intradermally. *J Med Virol* 1984; 14: 27–38.

83. *Zuckerman JN*. Hepatitis B third-generation vaccines: improved response and conventional vaccine non-response – third generation pre-S/S vaccines overcome non-response. *J Viral Hepat* 1998; 5: 13–15.