

8 Профилактика гепатитов А, В, С и воздействия других гепатотоксических факторов у людей, живущих с ВИЧ

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДЛЯ ЕВРОПЕЙСКОГО РЕГИОНА ВОЗ

Содержание

I. Стратегии профилактики.....	339
1. Вакцинация против гепатитов В и А	339
1.1. Гепатит В	339
1.2. Гепатит А	340
2. Профилактика передачи вирусов гепатита от матери ребенку.....	341
2.1. Профилактика передачи ВГВ	341
2.2. Профилактика передачи ВГС	342
3. Профилактика и снижение риска инфицирования.....	342
3.1. Безопасное сексуальное поведение	342
3.2. Снижение вреда, связанного с потреблением инъекционных наркотиков.....	343
4. Консультирование по вопросам снижения вредных воздействий на печень.....	343
5. Профилактика передачи вирусов гепатита при переливании крови и продуктов крови.....	344
6. Профилактика вирусных гепатитов в медицинских учреждениях	344
Библиография.....	345

I. Стратегии профилактики

Мероприятия по ограничению распространения вирусных гепатитов включают:

- вакцинацию против гепатитов В и А;
- профилактику передачи вируса гепатита В (ВГВ) и вируса гепатита С (ВГС) от матери ребенку;
- снижение риска вирусных гепатитов (пропаганда безопасного полового поведения и снижение вреда, связанного с потреблением инъекционных наркотиков);
- консультирование по вопросам снижения вредных воздействий на печень;
- профилактику передачи вирусных гепатитов при переливании крови и продуктов крови;
- профилактику передачи вирусных гепатитов в медицинских учреждениях.

1. Вакцинация против гепатитов В и А

1.1. Гепатит В

Всем ВИЧ-инфицированным пациентам без коинфекции ВГВ показана вакцинация против гепатита В (см. также Протокол 12 «*Иммунизация людей, живущих с ВИЧ, и лиц с высоким риском ВИЧ-инфекции*»).

Ниже представлена схема вакцинации ВИЧ-инфицированных взрослых пациентов против гепатита В (1, 2):

- Вакцинация против гепатита В у пациентов с уровнем лимфоцитов СВ4 >500/мкл начинается с введения общепринятой дозы вакцины против гепатита В (20 мкг) в 0-й и 1-й месяц, а затем 3-й раз – между 6 и 12 месяцами.
- Если число лимфоцитов CD4 200–500/мкл, рекомендуется интенсивная схема вакцинации. Вакцину вводят в дозе 20 мкг 4 раза (месяцы 0-, 1-, 2- и 12-й). При неэффективности первого курса вакцинации [уровень антител к поверхностному антигену ВГВ (HBsAg) <10 МЕ/л] вводят дополнительные дозы вакцины или проводят полный курс вакцинации в дозе 40 мкг 4 раза (месяцы 0-, 1-, 2- и 6–12-й) (3).
- Считается, что адекватным ответом на вакцинацию является титр поствакцинальных антител к HBsAg >100 МЕ/л (или, по крайней мере, не <10 МЕ/л). В исследованиях, посвященных вакцинации ВИЧ-инфицированных пациентов против гепатита В, вакцину вводили как 3 (месяцы 0-, 1- и 6-й), так и 4 (месяцы 0-, 1-, 2- и 12-й) раза (3, 4).
- Пациенты с числом лимфоцитов CD4 <200/мкл должны сначала получать антиретровирусную терапию (АРТ). Вакцинацию откладывают до клинически значимого восстановления иммунитета. Ее предпочтительно проводить, когда число лимфоцитов CD4 превысит 200/мкл.
- По сравнению с пациентами без ВИЧ-инфекции, у ВИЧ-инфицированных лиц:
 - меньше вероятность ответа на вакцинацию против гепатита В;
 - приблизительно в 30 раз снижен средний титр поствакцинальных антител;
 - быстрее снижается «защитный» титр поствакцинальных антител (на 40% в год по сравнению с 5% у не инфицированных ВИЧ).
- Введение дополнительных доз в массовом порядке не рекомендуется. Напряженность поствакцинального иммунитета может со временем падать, подвергая пациента риску развития острого гепатита В в случае инфицирования. У ВИЧ-инфицированных пациентов рекомендуется рано начинать мониторинг титра антител к HBsAg. Ревакцинацию проводят, когда этот показатель становится <10 МЕ/л. Более подробная информация о вакцинации против гепатита В представлена в протоколе 12 «*Иммунизация людей, живущих с ВИЧ, и лиц с высоким риском ВИЧ-инфекции*».

Эффективность вакцинации против гепатита В зависит от числа лимфоцитов CD4 (см. табл. 1).

Таблица 1. Ответ пациентов на вакцинацию против гепатита В в зависимости от числа лимфоцитов CD4 (3, 5)	
Число лимфоцитов CD4/ мкл	Доля пациентов, у которых поствакцинальный титр антител к HBsAg >10 МЕ/л, %
>500	87
>350 (стандартная доза вакцины)	39
>350 (удвоенная доза вакцины)	64
<350	26 ^a

^a При тяжелом иммунодефиците следует оценить соотношение пользы вакцинации и риска гепатита В.

К другим категориям взрослых лиц с повышенным риском инфицирования ВГВ, которые также подлежат вакцинации против гепатита В относятся:

- половые партнеры носителей ВГВ;
- мужчины, практикующие секс с мужчинами (МСМ);
- работники коммерческого секса;
- другие лица, имеющие многочисленных половых партнеров;
- пациенты с инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП);
- потребители инъекционных наркотиков (ПИН);
- заключенные, независимо от пола;¹
- больные, находящиеся на гемодиализе;
- медицинские работники, контактирующие с кровью или ее компонентами.

Вакцинация детей и пассивная иммунизация против гепатита В описаны в Протоколе 12 «Иммунизация людей, живущих с ВИЧ, и лиц с высоким риском ВИЧ-инфекции»

1.2. Гепатит А

- Вакцинация против гепатита А показана всем пациентам с коинфекцией ВГС/ВИЧ и ВГВ/ВИЧ, которые не инфицированы вирусом гепатита А (ВГА), но у них имеется высокий риск последнего (более подробная информация о риске гепатита А и вакцинации против этой инфекции представлена в Протоколе 12 «Иммунизация людей, живущих с ВИЧ, и лиц с высоким риском ВИЧ-инфекции»).
- Эффективность вакцинации против гепатита А у ВИЧ-инфицированных лиц снижена и зависит от числа лимфоцитов CD4.
- Если поствакцинальный иммунитет у ВИЧ-инфицированных пациентов формируется, то средний титр антител к вирусу ВГА примерно в 10 раз ниже, чем у лиц без ВИЧ-инфекции.
- Минимальный титр антител, необходимый для предупреждения гепатита А, не известен. В табл. 2 представлены результаты исследования эффективности вакцинации ВИЧ-инфицированных пациентов, в котором за минимальный титр поствакцинальных антител к ВГА было принято значение 33 мМЕ/л.

¹ У заключенных повышение риска гепатита В связано с потреблением инъекционных наркотиков и половыми контактами между мужчинами без применения презервативов..

Таблица 2.	ОТВЕТ ПАЦИЕНТОВ НА ВАКЦИНАЦИЮ ПРОТИВ ГЕПАТИТА А В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЧИСЛА ЛИМФОЦИТОВ CD4 (6)	
Число лимфоцитов CD4/ мкл	Доля пациентов, у которых поствакцинальный титр антител к ВГА >33 мМЕ/л, %	
	Через 7 мес	Через 9 мес
≥500	73	67
200–499	53	69
<200	11	9 ^a

^a При тяжелом иммунодефиците необходимо оценить соотношение пользы вакцинации и риска гепатита А.

- Хотя ответ пациентов с иммунодефицитом на вакцинацию против гепатита А снижен, ВОЗ рекомендует проводить вакцинацию при любом числе лимфоцитов CD4. При тяжелом иммунодефиците (число лимфоцитов CD4 <200/мкл) одновременно проводится пассивная иммунизация (введение иммуноглобулина).
- Пациентам, не отвечающим на вакцину против гепатита А, необходимо провести ревакцинацию сразу же после повышения уровня лимфоцитов CD4 в ответ на высокоактивную антиретровирусную терапию (ВААРТ) (в идеале ≥500/мкл).

Вакцинация детей и использование иммуноглобулина для пассивной иммунизации против гепатита А описаны в Протоколе 12 «Иммунизация людей, живущих с ВИЧ, и лиц с высоким риском ВИЧ-инфекции».

Существует ряд противопоказаний к вакцинации против гепатита А, которые необходимо помнить, даже несмотря на то, что вакцина против гепатита А является инактивированной и соблюдение особых предосторожностей при вакцинации пациентов с иммунодефицитом не требуется.

- Вакцину против гепатита А не применяют, если в прошлом она вызывала тяжелую аллергическую реакцию.
- У пациентов со среднетяжелым или тяжелым острым заболеванием вакцинацию откладывают до улучшения состояния больного.
- Безопасность вакцины против гепатита А во время беременности не определялась. Инактивированная вакцина теоретически не должна представлять опасности для плода. Вопрос о вакцинации решают после оценки соотношения риска вакцинации и риска гепатита А и его осложнений.

2. Профилактика передачи вирусов гепатита от матери ребенку

2.1. Профилактика передачи ВГВ

- В рамках пренатальной диагностики все ВИЧ-инфицированные беременные женщины должны пройти исследование на HBsAg.
- Всем беременным с коинфекцией ВГВ/ВИЧ, нуждающимся или не нуждающимся в АРТ по состоянию собственного здоровья, в состав АРТ включают ламивудин, поскольку он эффективен против обоих вирусов.
- Риск передачи ВГВ снижается при подавлении репликации вируса. АРТ у беременных с коинфекцией ВГВ/ВИЧ проводят по тем же схемам, как и у беременных женщин с моноинфекцией ВИЧ (см. Протокол 10 «Профилактика передачи ВИЧ от матери ребенку»).
- Введение детям, рожденным женщинами, являющимися хроническими носителями ВГВ, вакцины против гепатита В в первые 12 ч после рождения предупреждает инфекцию в 95% случаев (7). Одновременное применение иммуноглобулина против гепатита В малоэффективно, поэтому его назначают после оценки соотношения пользы и стоимости.

- Если у матери выявлен HBsAg, новорожденному в первые 12 ч после рождения вводят вакцину, содержащую HBsAg и 0,5 мл иммуноглобулина против гепатита В. Далее вакцинация может проводиться по обычному графику – 3 дозы вакцины (месяцы 0-, 1- и 6-й). Если новорожденный весит менее 2000 г, иммуногенность 1-й дозы вакцины снижена. В этом случае вводят 4 дозы вакцины (месяцы 0-, 1-, 2–3- и 6–7-й) (8).
- У детей, рожденных HBsAg-положительными матерями, необходимо провести исследование на HBsAg и антитела к нему в возрасте 9 и 18 месяцев. Если титр антител ниже 10 мМЕ/мл, необходимо повторить полную серию вакцинации (3 дозы). Определять у этих детей антитела к ядерному антигену ВГВ (HBcAg) нецелесообразно, потому что пассивно приобретенные материнские антитела могут выявляться у ребенка до возраста 24 месяцев.
- Если к моменту родов статус беременной женщины в отношении ВГВ неизвестен, а позже выявлена ВГВ-инфекция, в течение первых 7 суток жизни новорожденному можно ввести иммуноглобулин против гепатита В. Если данные о ВГВ-статусе у матери отсутствуют, а вес ребенка при рождении менее 2000 г, вакцину и иммуноглобулин назначают одновременно сразу после рождения.
- Если мать не инфицирована ВГВ, 1-ю дозу вакцины против гепатита В новорожденному вводят в родильном доме. Исключение составляют дети, вес которых при рождении менее 2000 г. Поскольку иммуногенность вакцины против гепатита В в этой группе снижена, вакцинацию необходимо отложить, пока ребенку не исполнится 1 месяц (9).

2.2. Профилактика передачи ВГС

- Частота передачи ВГС от ВИЧ-инфицированной матери ребенку высока и составляет 5–20% (10). Если возможно, женщинам детородного возраста предлагают пройти курс лечения гепатита С до беременности. Хотя выявлено несколько факторов риска передачи ВГС от матери ребенку, на сегодняшний день не существует вмешательств по предупреждению вертикальной передачи ВГС.
- Обычно для предупреждения передачи ВИЧ от матери ребенку, беременным женщинам предлагают плановое кесарево сечение. Однако, если вирусная нагрузка <1000 копий/мл, возможны естественные роды. Согласно имеющимся данным, те же рекомендации применимы для женщин с коинфекцией ВГС/ВИЧ (11, 12).
- Профилактика эмбриопатии, вызванной рибавирином, включает:
 - проведение теста на беременность до начала лечения гепатита С и ежемесячно во время лечения;
 - проведение консультирования (для женщины и ее полового партнера) о необходимости избегать зачатия и использовать презервативы, пока хотя бы один из них принимает рибавирин и в течение, по крайней мере, 6 месяцев после окончания лечения.

3. Профилактика и снижение риска инфицирования

3.1. Безопасное сексуальное поведение

- Консультирование по вопросам безопасного сексуального поведения и использования презервативов при любых формах проникающих половых контактов необходимо проводить как для общей популяции, так и для уязвимых групп (работники коммерческого секса, ПИН, MSM и т. д.). Презервативы являются эффективным средством предупреждения половой передачи ВИЧ, ВГВ и ВГС.
- Половая передача ВГА наблюдается в основном у MSM, практикующих орально-анальные контакты. Для профилактики заражения применяют разрезанный вдоль презерватив либо пищевую пластиковую пленку, которыми закрывают перианальную область перед оральным контактом.

3.2. Снижение вреда, связанного с потреблением инъекционных наркотиков

- ПИН входят в группу повышенного риска заражения вирусами, передающимися с кровью (ВИЧ, ВГА, ВГВ, ВГС и вирус гепатита D), не только из-за особенностей сексуального поведения, но также из-за практики совместного использования инъекционного оборудования. В некоторых европейских странах более 70% случаев ВИЧ-инфекции выявляется в этой популяции (13).
- Эффективные стратегии, основанные на принципах доказательной медицины и направленные на снижение риска передачи ВГВ и ВГС при инъекционном потреблении наркотиков, включают:
 - вовлечение ПИН в программы снижения вреда, в ходе которых, в частности, проводится обмен шприцев и игл, а также заместительная терапия опиоидами;
 - консультирование лиц, практикующих опасные формы сексуального и инъекционного поведения (особенно инфицированных ВГВ и/или ВГС).

Более подробная информация по этому вопросу представлена в Протоколе 5 «ВИЧ/СПИД у потребителей инъекционных наркотиков: лечение и помощь».

4. Консультирование по вопросам снижения вредных воздействий на печень

Все пациенты должны пройти консультирование с предоставлением следующих рекомендаций, направленных на уменьшение вредных воздействий на печень:

- Необходимо снизить потребление алкоголя до 10 г/сут пересчете на чистый спирт или полностью отказаться от его употребления.
- Следует бросить курить, поскольку по данным некоторых исследований, курение повышало риск развития гепатоклеточной карциномы (ГКК) у пациентов с хроническим гепатитом В. Алкоголь и курение могут действовать синергично (14).
- Обнаружено, что основной активный компонент конопли – эндоканнабиноид (входит в состав марихуаны и гашиша) обладает целым спектром физиологических и патофизиологических воздействий. Недавно показано, что эти воздействия играют роль в нарушении печеночного кровотока при циррозе печени (15).
- Особенности питания, по-видимому, не влияют на активность или тяжесть гепатита В. Однако избыток железа снижает эффективность лечения интерферонами и повышает риск ГКК. Таким образом, необходимо избегать назначения препаратов железа пациентам, у которых нет дефицита этого элемента (16).
- Избыток витамина А оказывает прямое гепатотоксическое действие, поэтому этот витамин назначают только при его дефиците (17).
- С осторожностью следует применять лекарственные травы (лучше отказаться от них совсем). Многие лекарственные растения оказывают выраженное гепатотоксическое действие (18), например, ларрея трехзубчатая, окопник лекарственный, дубровник, плаун пильчатый и перец опьяняющий (кава-кава). Из-за отсутствия стандартов на пищевые добавки их составы и дозировки могут варьировать в широких пределах.
- При наличии сопутствующей жировой дистрофии печени неалкогольной этиологии рекомендуют:
 - снижение веса;
 - достижение и поддержание нормального уровня триглицеридов сыворотки;
 - лечение сахарного диабета.

5. Профилактика передачи вирусов гепатита при переливании крови и продуктов крови.

Мероприятия, направленные на профилактику передачи возбудителей вирусных гепатитов при переливании крови и продуктов крови, включают:

- определение HBsAg и антител к ВГС во всех продуктах крови;
- определение антител к HBcAg и количественное определение РНК ВГС;²
- инаktivацию вирусов в препаратах, получаемых из плазмы.

6. Профилактика вирусных гепатитов в медицинских учреждениях

Поскольку выявить всех лиц, инфицированных передающимися с кровью патогенами, невозможно, разработаны рекомендации по профилактике ВИЧ-инфекции и вирусных гепатитов у медицинских работников. Согласно этим рекомендациям, всех пациентов следует считать носителями возбудителей этих инфекций. Кровь и другие биологические жидкости считаются потенциальными источниками заражения, и при контакте с ними необходимо применять универсальные меры защиты. Мероприятия по профилактике вирусных гепатитов в медицинских учреждениях включают:

- контроль распространения инфекции, в частности тщательную стерилизацию медицинских и стоматологических инструментов и оборудования;
- борьбу с чрезмерным использованием парентерального введения препаратов и пропаганду методик безопасных инъекций среди медицинских работников;
- обязательную вакцинацию всех медицинских работников, контактирующих с кровью или ее компонентами, против гепатита В.

Профилактику гепатитов В и С в медицинских учреждениях проводят так же, как профилактику ВИЧ-инфекции. Более подробная информация по этому вопросу представлена в Протоколе 13 «Постконтактная профилактика ВИЧ-инфекции».

² Даже проведение такого скрининга не может полностью исключить риск передачи инфекции.

Библиография

1. Tedaldi E et al. Hepatitis A and B vaccination practices for ambulatory patients infected with HIV. *Clinical Infectious Diseases*, 2004, 38:1478–1484.
2. Welch K, Morse A. Improving screening and vaccination for hepatitis B in patients co-infected with HIV and hepatitis C. *American Journal of Gastroenterology*, 2002, 97:2928–2929.
3. Rey D 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.
4. Vento S. Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus superinfection in patients with chronic hepatitis C. *Journal of Viral Hepatology*, 2000, 7 Suppl 1:7–8.
5. Fonseca MO et al. Randomized trial of recombinant hepatitis B vaccine in HIV-infected adult patients comparing a standard dose to a double dose. *Vaccine*, 2005, 22:2902–2908.
6. Kemper CA et al. Safety and immunogenicity of hepatitis A vaccine in human immunodeficiency virus-infected patients: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Journal of Infectious Diseases*, 2003, 187(8):1327–1331.
7. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases* (the Pink Book) 8th edition. Atlanta, Centers for Disease Control, National Immunization Program, 2004.
8. Hepatitis B. In: Pickering LK, ed. 2003 *Report of the Committee on Infectious Disease* (the Red Book) 26th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2003:328.
9. Mast EE et al. 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 1: Immunization of infants, children, and adolescents. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2005, 54(RR-16):1–31.
10. Mast EE et al. Risk factors for perinatal transmission of hepatitis C virus (HCV) and the natural history of HCV infection acquired in infancy. *Journal of Infectious Diseases*, 2005, 192(11):1880–1890.
11. Pembrey L, Newella ML, Tovob PA. The management of HCV-infected pregnant women and their children, European paediatric HCV network. *Journal of Hepatology*, 2005, 43(3):515–525.
12. Ferrero S et al. HIV-HCV co-infection during pregnancy. *Minerva Ginecologica*, 2005, 57(6):627–635.
13. Nardone A. Transmission of HIV/AIDS in Europe continuing. *Eurosurveillance*, 2005; 10(11) (<http://www.eurosurveillance.org/ew/2005/051124.asp#1> accessed 16 February 2006).
14. Yu M, et al. Prospective study of hepatocarcinoma and liver cirrhosis in asymptomatic chronic hepatitis B virus carriers. *American Journal of Epidemiology*, 1997, 145:1039.
15. Gabbay E et al. Endocannabinoids and liver disease: a review. *Liver International*, 2005, 25(5):921–926.
16. Mandishona E et al. Dietary iron overload as a risk factor for hepatocellular carcinoma in black Africans. *Hepatology*, 1998, 27:1563–1566.
17. Shintaku T et al. Hepatic histopathology of a vitamin A overdose in mouse liver. *Journal of Electron Microscopy*, 1998, 47(3):263–267.
18. Estes JD et al. High prevalence of potentially hepatotoxic herbal supplement use in patients with fulminant hepatic failure. *Archives of Surgery*, 2003, 138(8):852–858.