



Практическое руководство Всемирной организации гастроэнтерологов Лечение вирусных гепатитов

руководство ратифицировано 3 декабря 2003

Редакционный совет: профессор J. Heathcote, председатель (IASL)

профессор A. Elewaut (OMGE)

профессор S. Fedail (OMGE)

профессор A. Gangl (OMGE)

профессор S. Hamid (OMGE)

доктор D. Lavanchy (WHO)

доктор H. Liu (OMGE)

доктор J. Krabshius (OMGE)

- Разделы:
1. Определение
 2. Вступление и ключевые положения
 3. Острый гепатит А
 4. Острый гепатит В
 5. Острый гепатит С
 6. Острый гепатит D
 7. Острый гепатит E
 8. Обзор литературы
 9. Полезные ссылки в Интернете
 10. вопросы и обратная связь с вами



Острый вирусный гепатит (ОВГ)– это системная инфекция, преимущественно поражающая печень. ОВГ часто вызывается гепатотропными вирусами (вирусы гепатита А, В, С, D и Е). Поражать печень могут и другие вирусные инфекции. (цитомегаловирус), вирус простого герпеса, Коксаки вирус, аденовирусы. В то время как гепатиты А и Е являются самолимитирующимися, инфекция гепатита С, и в меньшей степени гепатита В, в основном склонны к хронизации.



2. Вступление и ключевые положения

Вероятно, основное различие между этим руководством OMGE и всеми другими опубликованными работами, связанными с острым вирусным гепатитом, заключается в осознании того, что он, возможно, плохо поддается лечению.

Тем не менее, единственный важнейший момент относительно лечения ОВГ состоит в том, что лечение подавляющего большинства случаев должно быть поддерживающее и не требует госпитализации или назначения препаратов. Хирургическое вмешательство (в течение острого периода или из-за неверного диагноза) может быть опасно.

Отдельные свидетельства говорят о том, что неверное лечение данного заболевания происходит достаточно часто – особенно в плохо оснащенных заведениях.

В то время как большая часть острых инфекций бессимптомна, в тех случаях, когда симптомы присутствуют, они схожи, вероятно, у всех пяти разновидностей вирусных гепатитов. Важно установить, что вирусы, вовлеченные в риск прогрессии, различаются.

- Гепатит А Самолимитирующийся. Уровень фульминантной печеночной недостаточности очень низок; риск смертности в возрасте старше 40 лет 1%
- Гепатит В Самолимитирующийся в 95% случаев (только у взрослых), отличается у лиц младше 5 лет
- Гепатит С Самолимитирующийся в 20-50% случаях (>90% при лечении монотерапией альфа-интерферона)
- Гепатит D Самолимитирующийся, если HBV также самолимитирующийся
- Гепатит E Самолимитирующийся. Общая фатальность всех случаев при фульминантной печеночной недостаточности 1-3%; у беременных женщин – 15-25%

В большинстве случаев требуется только поддерживающее лечение. Если HAV эндемичен, может быть исключен гепатит А, так как более ранняя инфекция дает пожизненный иммунитет.

Второе важное замечание заключается в идентификации групп риска. Например, у беременных очень важно исключить HEV. Подобным образом, острый гепатит более опасен для взрослых, чем для детей, особенно после 40 лет, тем более, если протекает на

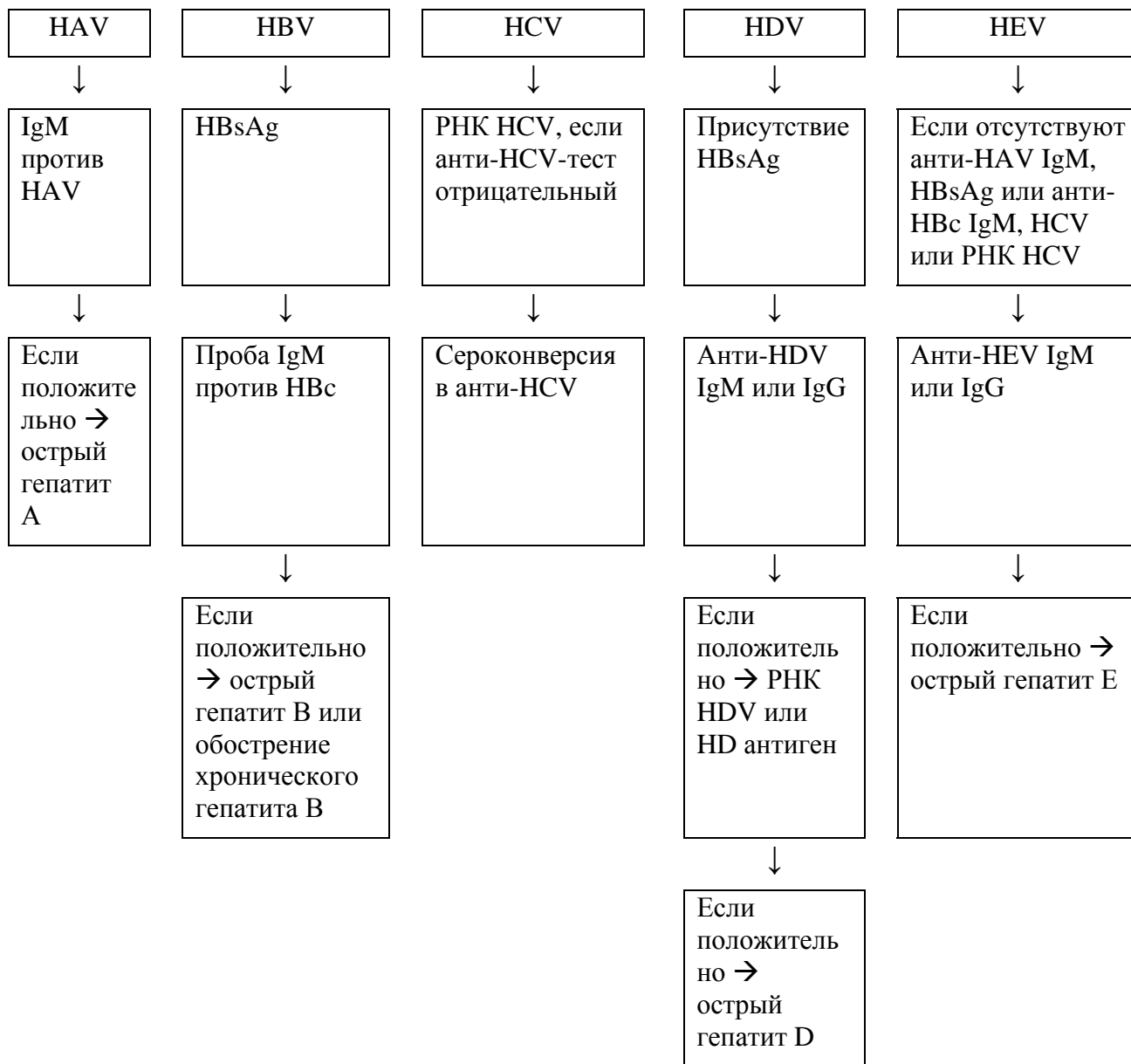
фоне хронического заболевания печени. В любом случае должны быть выделены группы риска тяжелого гепатита – он обычно поражает пожилых и лиц с хроническими заболеваниями печени.

Острый молниеносный (фульминантный) гепатит может встретиться в любом возрасте.

Ключевые положения, которые следует запомнить:

- Острый «гепатит» может быть вызван вирусом, токсином или быть первым проявлением хронического заболевания печени
- Острый вирусный гепатит почти всегда самолимитирующийся
- Почти в каждом случае лучше всего не делать ничего (за исключением прекратить принимать препараты, такие как оральные контрацептивы)
- Витамины не играют никакой роли – особенно в развивающихся странах большое количество в/в витаминов назначается без надобности
- Ограничение диеты в белке не играет никакой роли в случае неосложненного острого гепатита – в развивающихся странах пациенты могут быть уже лишены белков; это ведет к белковой недостаточности со всеми соответствующими осложнениями
- Начать физические упражнения, когда пациент почувствует себя в силах их выполнять, нет необходимости держать пациента в постели
- Повышенный уровень аланиновой трансферазы (ALT) в плазме крови является лучшим индикатором повреждения при остром гепатите, но он не отражает тяжесть заболевания (для этого требуется определение уровня билирубина)
- Все формы острых вирусных гепатитов представлены одинаковыми симптомами
- Необходимо учитывать эндемичность, например гепатит А преимущественно поражает детей в эндемичных районах
- Убедиться, что имеется острая инфекция, а не обострение молчащего хронического заболевания
- Другие хронические заболевания печени могут протекать остро, например аутоиммунный гепатит
- Принять во внимание передачу, а соответственно, профилактику и вакцинацию по необходимости
- Новорожденного от беременной с HBV защитить анти-НВ вакциной и анти НВ антителами сразу после рождения.

Таблица 1 схема решений – диагнозы острых гепатитов



Острый гепатит С (HCV) – важно сразу провести тест на РНК HCV и анти- HCV

- Если оба теста положительны – вероятнее всего, обострение хронического HCV
- Если присутствует только РНК HCV → вероятен острый HCV с образованием в дальнейшем анти- HCV

Развитие сонливости и/или коагулопатии у пациента с острым вирусным гепатитом – всегда побочный эффект

Ссылки по острым вирусным гепатитам:

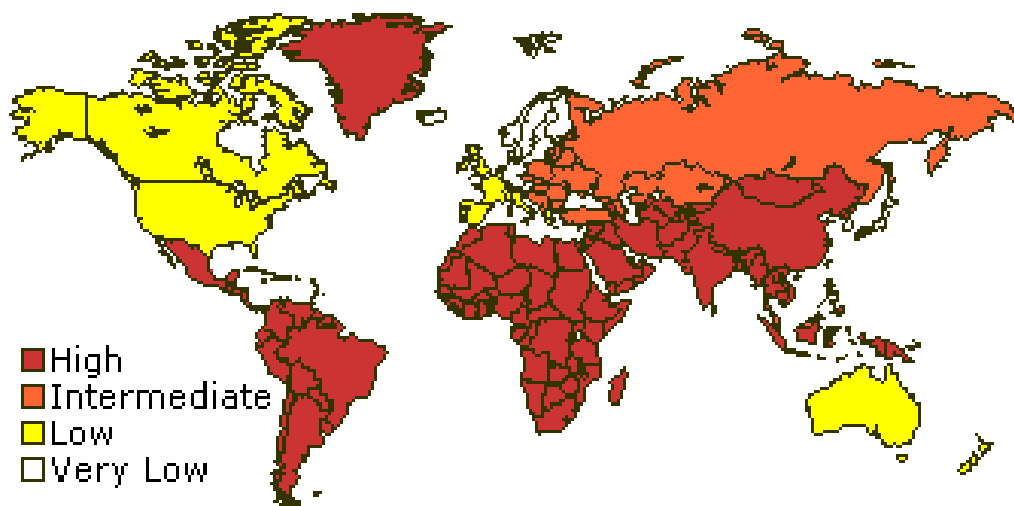
1. US Centers for Disease Control (CDC)
2. ABC of diseases of liver, pancreas, and biliary system: Acute hepatitis S D Ryder and I J Beckingham
3. BMJ 2001;122;151; Acute Hepatitis



3 Острый гепатит А

3.1 – Патогенез и естественное течение

вирус гепатита А (HAV) – это РНК-содержащий вирус типа Picornaviridae. Главной особенностью является само-лимитируемость заболевания. Лечение HAV должно быть, следовательно, поддерживающим. Средняя длительность инкубационного периода HAV составляет 28 дней и может колебаться от 15 до 45 дней.



Инфекция HAV самолимитирующаяся и не требует лечения; необходимо вакцинировать контактировавших (*особенно в районах с низкой распространенностью*)

Хронической инфекции не существует, инфекция HAV дает пожизненный иммунитет. У некоторых возможны рецидивы через 6-9 месяцев.

Риск печеночной недостаточности при молниеносном гепатите очень мал (0,01-0,1%), но увеличивается с возрастом и в случаях с предсуществующим заболеванием печени.. У лиц

старше 40 лет уровень смертности составляет 1%.

3.2 – Эпидемиология - распространенность и встречаемость

подсчитано, что ежегодно в мире происходит 1.5 млн случаев острого гепатита А, или – в зависимости от эндемичности района около 150/100000, большей частью в районах с низким уровнем гигиены и со слабо развитой санитарной инфраструктурой.

Распространенность и встречаемость инфекции гепатитом А напрямую зависят от социально-экономических условий. Инфекция встречается преимущественно в детском возрасте. В типичном случае более 90% в развивающихся странах детей заражены вирусом гепатита А.

Более 90% в развивающихся странах детей заражены вирусом гепатита А (пожизненный иммунитет)

3.3 – факторы риска

Передача

Вирус НАV найден в стуле лиц с острым НАV в бессимптомный период и на ранних стадиях заболевания. НАV распространяется среди людей обычно тогда, когда предмет, контаминированный вирусом из стула инфицированного, попадает в рот неинфицированному. Это означает, что у гепатита А фекально-оральный путь передачи. Большая часть эпизодов передачи имеет место при контакте с членами семьи, туристами, побывавшими в эндемичном районе, от полового партнера с вирусом НАV, передача инфекции от того, кто готовит пищу, или через детей в детских садах.

Путь передачи НАV - фекально-оральный

Плохие гигиенические условия слабые санитарные меры представляют важнейший риск

Группы риска/условия для НАV

- Дети, живущие в плохих санитарных условиях и в районах с низким уровнем гигиены
- Дети, живущие в областях с высокой встречаемостью НАV
- Лица, участвующие в анальном сексе
- Лица, нелегально использующие инъекции лекарств (бездомные)
- Плохие санитарные условия
- Лица, употребляющие продукты высокого риска (например, сырых морских животных)
- Дневные служащие и семьи детей, посещающих детские сады
- Лица, путешествующие в эндемичные районы

3.4 – диагноз и дифференциальный диагноз

Все формы острого вирусного гепатита изначально представлены одинаково.

Вирус HAV достоверно диагностируется с помощью анти-HAV IgM (присутствие анти-HAV IgG указывает на инфекцию в прошлом). Персистирующие анти-HAV IgM иногда могут быть обнаружены при аутоиммунном гепатите. У детей заболевание обычно протекает бессимптомно. У взрослых инфекция HAV, как правило, сопровождается симптомами.

Определяющими симптомами являются:

- Желтуха (желтушность кожи и склер)
- Быстрая утомляемость
- Боли в животе
- Потеря аппетита
- Тошнота
- Диарея
- Лихорадка
- Темный цвет мочи
- Рецидив, сопровождающийся холестазом или сывороточной болезнью

3.5 – лечение острого гепатита

Субъективное впечатление общего вида пациента должно руководить позицией врача. Ни госпитализация, ни карантин или постельный режим или назначения (например, витаминов, ограничения в диете, переливания крови) не являются необходимыми.

Лечение должно быть консервативным и поддерживающим. Для инфекции HAV нет специфических назначений. Очень важна гигиена, необходимо всегда мыть руки после пользования туалетом. Лечение должно быть сконцентрировано на лечении симптомов и на идентификации малейших изменений у тех, кто находится в группе особого риска развития фульминантной печеночной недостаточности.

Лица старше 40 и те, у кого имеются хронические заболевания печени, находятся в группе наибольшего риска.

Лица, контактировавшие с инфицированными, должны быть вакцинированы.

ОСР и гормональная заместительная терапия должны быть прекращены для избежания холестаза. Не рекомендуется потребление алкоголя.

3.6 – Профилактика

В продаже имеется целый ряд инактивированных вакцин.

Вакцины для профилактики перед возможным контактом (например, VAQTA от Merck или HAVRIX от GSK) обеспечивают долгую защиту в течение 20 лет. Вакцинация для профилактики после контакта должна быть проведена как можно раньше.

3.7 Перспективы

Улучшение санитарных условий и водоснабжения являются наиболее важными целями для помощи предотвращения инфекции HAV (и многих других инфекций!)
--

Ключевыми положениями являются:

- Строительство лучшей инфраструктуры здравоохранения
- Улучшение санитарных условий и водоснабжения
- Программы действий пациентов (образовательные и обучающие, гигиена и мытье рук)
- Развитие легких и дешевых диагностических инструментов
- Вакцинация перед вероятным контактом для групп риска (путешественники, военнослужащие, мужчины-гомосексуалисты, служащие правопорядка)
- Вакцинация лиц, бывших в контакте с инфицированными острым гепатитом А
- Всегда проверять на гепатит В плюс иммунизация и вакцинация, когда это необходимо (ВОЗ рекомендует всеобщую вакцинацию против гепатита В)

3.8 – Дальнейшая информация

Ссылки по гепатиту А:

1. CDC info
2. <http://www.who.int/emc-documents/hepatitis/docs/whocdscsredc2007.html/index.html>

3.9 – Резюме

Клиническое течение острого гепатита А неотлично от других типов острых вирусных гепатитов. Однако если тест на наличие HAV IgM положителен, нет необходимости проверять другие причины острого вирусного гепатита.

В типичном случае симптомы включают в себя лихорадку, недомогание, анорексию, тошноту, дискомфорт в животе и иногда диарею с последующим потемнением мочи и желтухой. Тяжесть заболевания и смертность повышается в пожилых возрастных группах. Выздоровление после гепатита А может быть медленным, оно характеризуется утомляемостью, тошнотой и сниженным аппетитом. Осложнения гепатита А включают рецидивы с холестатическим компонентом или без него и фульминантный гепатит. Фульминантный гепатит случается примерно в 0.01% инфекций и характеризуется персистирующей тошнотой, рвотой и образованием кровоподтеков с быстрым ухудшением уровня сознания и функций печени. Риск смертности очень высок. Хронической инфекции HAV не существует. В настоящее время нет специфической противовирусной терапии. Тем не менее, назначаются только поддерживающие мероприятия, может быть рекомендовано воздержание от алкоголя. Не следует назначать таких мер как карантин, длительные госпитализации, применение витаминов (за исключением случаев диагностированных авитаминозов), других «поддерживающих» лекарств или переливаний крови.



4. острый гепатит В

4.1 Патогенез и естественное течение

Вирус гепатита В (HBV) – ДНК-содержащий вирус типа *Herpadnaviridae*. Вирус присутствует в большинстве жидкостей тела лиц с острым или хроническим гепатитом и у бессимптомных носителей. Он передается парентеральным путем, например, в результате

пользования общими иглами. Передача оральным путем не характерна. Частой причиной являются половые контакты. Невакцинированные работники здравоохранения являются группами с высоким риском из-за высокой вероятности повреждений иглой. В эндемичных районах гепатит В часто передается вертикально или горизонтально среди маленьких детей, играющих вместе (укусы и царапины). Инкубационный период гепатита В составляет 60 дней и может варьироваться от 28 до 160 дней.

Приблизительно 30% инфекций взрослых представлены иктеричным гепатитом, а у 0.1 – 0.5% развивается фульминантный гепатит.

В случае фульминантного гепатита иммунный ответ на инфицированные гепатоциты является всеохватывающим, и свидетельствует вирусной репликации нет. Тесты на HBsAg могут быть негативными: следовательно существует необходимость дальнейшего исследования на анти-HBc IgM.

Инфекция разрешается у >95% взрослых с исчезновением сывороточного HBsAg и, следовательно, с появлением анти-HBs антител. Естественная иммунизация характеризуется обнаружением анти-HBc плюс анти-HBs антител.

Инфекция HBV приводит к одному из четырех исходов:

- Выздоровление после острой инфекции (95% здоровых в предыдущем взрослых не старше 40 лет)
- Фульминантный гепатит
- Хронический гепатит В
- Состояние неактивного переносчика

Исход инфекции HBV зависит от иммунологических факторов и, возможно, частично от характеристик вируса. Важную роль играет возраст, в котором произошла инфекция. Приобретенная перинатально, и у детей до года, хроническая инфекция разовьется в 80-90% случаев; у детей от 1 до 5 лет 30-50% продолжится развитие хронической инфекции. Для сравнения, у 30-50% взрослых, активно зараженных HBV, симптомы отсутствуют, но только у 2-6% из них разовьется хроническая инфекция.

95-99% здоровых в прошлом взрослых полностью выздоровеют от острого гепатита В
--

4.2 – Эпидемиология – распространенность и встречаемость

ВОЗ установила, что за год происходит более 5 миллионов случаев инфекции острого гепатита В. Встречаемость инфекции HBV и способы передачи значительно отличаются во всем мире в соответствии с эндемичностью, и этот показатель колеблется от 0.1 до 120 на 100000.

Средняя ежегодная встречаемость острого гепатита В в Европе составляет 20 случаев на 100000 населения. Ежегодно в результате насчитывается приблизительно 950000 зараженных. Из них 90000 станут хронически зараженными, 20000 из последней группы умрут от цирроза или опухоли печени.

(пожалуйста, удалите этот абзац: «общая встречаемость гепатита В в Соединенных Штатах составляет 13.2 случая на 100000 населения, достигая более 70000 случаев в год. Все они предотвращаются вакцинацией перед контактом»)

http://www.who.int/emc-documents/hepatitis/docs/whocdscsrlyo2002/disease/world_distribution.html

http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/hepatitis/resource/dz_burden02.htm

Инфекция вирусом HBV является глобальной проблемой здравоохранения. Два биллиона человек в мире были заражены; 360 миллионов заражены хронически; более 520.000 каждый год умирает (50.000 от острого гепатита В и 470.000 от цирроза или рака печени)

Распространенность и встречаемость HBV значительно варьирует в различных областях мира. Наиболее распространен HBV в Китае, Юго-Восточной Азии, в Африке южнее Сахары, на большей части островов Тихого океана и в бассейне Амазонки. Также высокий уровень распространенности наблюдается в околополярном регионе (Северного полюса).

В развитом мире гепатит В - это болезнь, поражающая в основном взрослых из групп высокого риска, в более бедных регионах мира заболевание в высокой степени эндемично и широко распространено среди детей. Все программы по вакцинации лучшим образом концентрируются на вакцинации младенцев и детей, потому что в этом возрасте можно предотвратить возникновение хронической инфекции.

В западном мире основное внимание уделялось вакцинации взрослых в группах высокого риска, таких как гомосексуалисты, и работники здравоохранения. ВОЗ пропагандирует всеобщую иммунизацию.

4.3 – Факторы риска и пути передачи

Группы риска острой инфекции HBV:

- Работники здравоохранения
- Полицейские
- Мигранты
- Ищущие убежища и те, кому было отказано
- Военнослужащие
- Туристы и студенты (незащищенный секс)
- Любой небезопасный секс
- Лица, использующие лекарства в инъекциях
- Пациенты гемодиализа (всегда становятся носителями)
- Пожарные
- Залюченные
- Лица, получающие небезопасные инъекции
- Лица, получающие неотслеженную кровь при переливаниях
- Небезопасный пирсинг, нанесение татуировок, акупунктура, племенные скарификации, обрезания

Повторное использование инъекционной техники может вызвать до 20 миллионов инфекций HBV каждый год
--

Пути передачи

- HBV передается через жидкости тела, такие как кровь, слюна, семя, (данные о грудном молоке противоречивы). Путь может быть:
 - Перинатальным – от матери к ребенку при рождении (вертикальный)
 - От ребенка к ребенку (горизонтальный)
 - Через небезопасные инъекции и переливания
 - Нестерильные инструменты, иглы для татуировок, зубное оборудование, другие острые предметы, например при скарификации, женском обрезании
 - Половой контакт
 - Незащищенный секс (гетеро- или гомосексуальный)

HBV также передается через прокол кожи и контакт на слизистой с кровью или другими инфицированными жидкостями тела. Вирус найден в очень высоких концентрациях в крови и серозном экссудате.

4.4 – Диагноз и дифференциальный диагноз

Наиболее распространенными симптомами инфекционного гепатита являются утомляемость или усталость. Лихорадка, мышечные, суставные боли и синдром «больной сыворотки» (serum sickness syndrome) могут быть представлены в продромальный период острого HBV. Некоторые заметят, что их моча становится темнее, а кожа приобретет желтоватую окраску (желтуха).

Ведущие симптомы

Утомляемость и усталость
Недомогание
Желтуха
Лихорадка
Мышечные и суставные боли

Менее распространенные симптомы

Потеря массы тела
Депрессия
Возбудимость, раздражительность
Головные боли
Расстройства сна
Дискомфорт в правом подреберье
Кожный зуд
Тошнота и диарея
Потеря аппетита

Для целого ряда антигенов и антител, связанных с инфекцией HBV, существуют коммерческие серологические тесты.

В случае подозреваемой острой инфекции HBsAg будет положительным, он должен исчезнуть через 3-6 месяцев после острого начала (необходимо всегда делать последующие повторные проверки). Без продолженных исследований невозможно различить острый гепатит В от обострения хронического гепатита В – это необходимо во всех случаях.

4.5 – Лечение острого гепатита В

У 95-99% здоровых в прошлом взрослых после острой инфекции HBV наступает спонтанное выздоровление. Поэтому непохоже, чтобы противовирусная терапия улучшала темпы выздоровления, и она не требуется, если болезнь не сопровождается внепеченочными осложнениями, такими как узелковый периартериит. В таких случаях у иммунокомпромисных лиц (например, с хронической почечной недостаточностью) может быть рекомендована противовирусная терапия ламивудином.

При фульминантном гепатите тщательная интенсивная терапия способна улучшить выживаемость, но единственной доказанным методом лечения, который улучшает исход, является ортотропная трансплантация печени. Полное выздоровление с образованием анти-HBs антител обеспечивает долговременную защиту.

4.6 – Профилактика

Вакцинация (доступна с начала 1980-х) продолжает оставаться лучшим способом решения проблемы, гепатит В поддается профилактике, а всеобщая вакцинация, вероятно, лучше всего – в странах, где, конечно, высока распространенность.

Имеются два типа вакцин гепатита В.

- Рекомбинантные или генноинженерные вакцины разработаны с использованием HBsAg, синтезированного в дрожжах (*Saccharomyces cerevisiae*) или в клетках млекопитающих, в которые был встроен ген HBsAg. Обе состоят из суспензии поверхностного антигена вируса HBV. В каждой стране существуют свои препараты.
- Человеческие вакцины из дериватов плазмы приготовлены из очищенного HBsAg из плазмы людей с хронической инфекцией HBV. Во всем мире существует более 15 различных лицензированных плазменных дериватных вакцин.

Значительных различий по безопасности, иммуногенности или эффективности у этих двух типов вакцин нет.

HBV вакцины создают протективный (>10МЕ/мл) уровень антител к HBsAg у 95% детей и 90% взрослых. Ревакцинация действенна у 80% людей, у которых не развивается ответ на первичную вакцинацию. Не рекомендуется ревакцинация нон-респондеров после двух серий вакцинации (6 доз).

Можно провести различия между пре- и пост-экспозиционной вакцинациями.

4.6.1 – пре-экспозиционная вакцинация

Особенно уместна в группах высокого риска.

Существует целый ряд рекомбинантных вакцин – они схожи по эффективности, но дозировки могут

отличаться, например:

Recombivax-HB (10 µг HBsAg)

Детям до 11 лет, мать отрицательна по HBsAg	2,5 µг (младенцам при родах)
Детям до 11 лет, мать положительна по HBsAg	5 µг
Детям 11-19 лет	5 µг
Иммунокомпетентные взрослые	10 µг

Пациент с иммуносупрессией	40 мкг
Пациент на почечном диализе	40 мкг

Engerix-B (20 мкг HBsAg)

Детям младше 11 лет	10 мкг
Детям старше 11 лет	20 мкг
Взрослым	20 мкг
Пациент с иммуносупрессией	40 мкг
Пациент на почечном диализе	40 мкг

4.6.2 – пост-экспозиционная вакцинация

Рекомендуется комбинация иммуноглобулинов гепатита В (HBV Ig, при наличии) и HBV вакцины. Если есть в наличии HBV Ig (в большинстве стран нет), их следует назначать всем детям от HBs+ матерей во время родов.

Этот аспект особенно полезен для новорожденных, поскольку немедленное начало пост-экспозиционной иммунизации предотвратит неонатальную инфекцию у детей от инфицированных HBV матерей. Важно провести вакцинацию в первые 24 часа. Нет данных о наличии протективного эффекта при применении вакцины спустя более 7 дней после родов.

Непосредственная экспозиция позитивной в отношении HBsAg (чрезкожная инокуляция или трансмукозная экспозиция) жидкости тела (например, укол иглой):

- Единичная доза HBV Ig внутримышечно из расчета 0.06 мл/кг (как можно раньше)
- Затем полный курс вакцинации HBV (начать в течение 7 дней)

Непосредственная экспозиция при половом контакте с инфицированным HBV человеком:

- Единичная доза HBV Ig внутримышечно из расчета 0.06 мл/кг (в пределах 14 дней) (очень дорого и не везде применимо)
- В комплексе с полным курсом вакцинации (не ждать!)

4.6.3 – Противопоказания и побочные эффекты

Существует очень немного противопоказаний:

- тяжелые аллергические реакции на предыдущие дозы
- тяжелые аллергические реакции на пекарские дрожжи (как и при приготовлении хлеба), вместо этого можно использовать вакцину HBV, полученную из плазмы
- температура выше 38.5°C

Ниже перечислены факторы, **не** являющиеся противопоказаниями при назначении вакцины HBV:

- Любые второстепенные заболевания, такие как ОРВИ или диарея, с температурой ниже 38.5°C
- Аллергия или астма

- Лечение антибиотиками
- Инфекция HCV, однако необходимо больше информации об эффективности вакцинирования HBV младенцев и новорожденных, которые инфицированы HCV
- Грудное вскармливание
- Припадки в анамнезе
- Хронические заболевания
- Постоянные неврологические расстройства
- Недоношенность или малый вес при рождении
- Наличие в анамнезе желтухи при рождении
- Беременность (хотя обычно в этом случае не рекомендуется)

4.6.4 – Безопасность вакцин и качество

Термостабильность

- нельзя замораживать вакцины HBV. Точка замерзания вакцины – 0.5°C
- при хранении при температуре 2-8°C вакцина HBV устойчива по крайней мере в течение 4 лет
- HBV вакцины относительно устойчивы к нагреванию и слегка уменьшают свою силу при хранении в течение 2-6 месяцев при температуре 37°C

Тест на встряхивание

Если Вы видите замороженную вакцину, значит она повреждена. Однако вакцина могла быть заморожена ранее и разморожена снова. Тест на встряхивание может использоваться для проверки, была ли вакцина испорчена замораживанием в прошлом.

- Сравните вакцину, которую, вероятно заморозили и разморозили в прошлом, с вакциной того же производителя, которую точно никогда не замораживали
- Взболтайте емкости с вакцинами
- Внимательно посмотрите на содержимое
- Дайте вакцинам отстояться 15-30 минут для окончания осаждения (одна емкость рядом с другой)
- Не использовать, если осадок устанавливается ниже уровня практически прозрачной жидкости

4.7 Перспективы

Более мощные адъюванты могут уменьшить число вакцинаций от 3 до 2 или 1 укола.

В настоящее время разрабатываются новые детские вакцины (считайте: «с более сильными адъювантами»)

4.8 – Дальнейшая информация

Ссылки по острому гепатиту В

1. EASL Consensus Paper , <http://www.easl.ch/hbv2002/01630170.pdf>

2. CDC Information

3. <http://www.who.int/emc-documents/hepatitis/docs/whocdscsrlyo20022/index.htm>

4.9 – Резюме – последовательность серологических тестов при подозрении на острый гепатит

- всегда исследуйте HAVIgM
- на Востоке дополнительно проведите тест на HEV (если имеется в наличии, в противном случае - методом исключения)
- если имеются факторы риска, провести тест на HBsAg и на наличие РНК HCV (плюс анти-HCV антитела)
- последовательность тестов
 1. HBc IgM и HBsAG
 2. HAV IgM
 3. Анти-HCV антитела
 4. РНК HCV
 5. Анти-HEV антитела (только если перечисленные выше отрицательны)



5 Острый гепатит С

5.1 Патогенез и естественное течение

Вирус гепатита С (HCV) – это РНК-содержащий вирус типа Flaviviridae.

Инкубационный период варьируется от 14 до 160 дней, в среднем 7 недель.

Наиболее острые и хронические инфекции бессимптомны. Если появляются симптомы, они обычно длятся 2-12 недель.

Недостаточность сильного Т-лимфоцитарного ответа определяет высокий уровень хронических инфекций. Анти- HCV антитела не являются протективными (не нейтрализующие антитела).

В отличие от других форм острых инфекционных гепатитов, HCV склонен к хронизации течения. Это подчеркивает важность нахождения путей профилактики процессов, переходящих в хроническую фазу. Стандартная монотерапия альфа-интерфероном снижает степень перехода HCV в хроническое течение до уровня менее 10%.

К сожалению, большую часть острых инфекций пропускают, так как они текут бессимптомно, поэтому возможности лечения малы.

5.2 – Эпидемиология – распространенность и встречаемость

В настоящее время неизвестна общая встречаемость гепатита С. По предварительным

оценкам, каждый год происходит 6400000 случаев инфекции HCV. В Соединенных Штатах было подсчитано, что ежегодно случается более 20000 случаев.

http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/hepatitis/resource/dz_burden02.htm

Встречаемость новых случаев инфекции с выраженными симптомами оценивается в 1-3 случая на 100000 ежегодно, однако сообщалось об уровне более 20/100000. В действительности же встречаемость новых инфекций очевидно гораздо выше (большинство случаев бессимптомны). Встречаемость снижается по двум причинам: (а) передача с кровью может быть снижена до нуля; (б) всеобщие меры предосторожности снизили передачу через медицинский инструментарий.

Приблизительно 3% населения мира инфицировано HCV, суммарно 170 миллионов человек. В США HCV инфицировано около 4 миллионов человек, из которых у 2.7 миллионов, как считается, имеется хроническая инфекция.

5.3 – Факторы риска и пути передачи

Передача осуществляется с кровью. Как инфекция, переносимая кровью, гепатит С потенциально может передаваться половым путем главным образом у лиц с другими сексуально-трансмиссивными заболеваниями. Перинатальная передача составляет около 5%, гораздо ниже, чем при ВИЧ и HBV. Кормление грудью не несет риск инфицирования. В группе риска находятся работники здравоохранения, главным образом из-за нозокомиальной передачи (укол иглой в 3% случаев грозит заражением HCV), а также заключенные и лица, родившиеся в странах с высокой эндемичностью.

CDC предлагает выделить следующие группы и категории риска:

Категории людей	Риск инфицирования	Рекомендовано ли обследование?
Лица, получающие инъекции лекарств нестерильными/использованными иглами	Высокий	Да
Реципиенты факторов свертывания, изготовленных до 1987 (перед применением термической инаktivации)	Высокий	Да
Пациенты гемодиализа	Средний	Да
Реципиенты крови и/или органов до 1992	Средний	Да
Люди с недиагностированными заболеваниями печени	Средний	Да
Младенцы, рожденные от инфицированных матерей	Средний	После 12-18 месяцев от рождения

Работники здравоохранения и сферы общественного порядка	Низкий/средний	Только после известного контакта
Люди, имеющие множество половых партнеров	Низкий	Нет*
Лица, имевшие половой контакт с инфицированным постоянным партнером	Очень низкий	Нет*

Нозокомиальный риск составляет около 1% - эндоскопия, емкости для нескольких доз, хирургия. Лица с сексуально-трансмиссивными заболеваниями, включая такие распространенные, как герпес, представляют дополнительную группу риска. Другие потенциально опасные в этом смысле занятия – нюхание кокаина, нанесение татуировок, пирсинг, ятрогенные причины (грязное окружение), ритуальные порезы и массовые церемонии обрезания.

5.4 – диагноз и дифференциальный диагноз

После изначальной экспозиции, РНК вируса гепатита С может обнаруживаться в крови в течение 1-3 недель. Антитела к HCV обнаруживаются с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) только в 50-70% случаев, когда появляются симптомы, с повышением вероятности до 90% и больше через 3 месяца. Повреждение клеток печени манифестируется через 4-12 недель повышением уровня ALT. Острая инфекция может быть тяжелой, но фульминантной бывает очень редко. Исследования показывают, что риск возникновения фульминантного гепатита очень низок – менее 1%.

Наиболее широко используемые скрининговые тесты для HCV основаны на исследованиях с адсорбированными ферментами (ELISA, ИФА). HCV можно диагностировать по присутствию анти-HCV антител в сыворотке, но антительные тесты не дают результатов до истечения 3 месяцев после острой инфекции. Лучшим способом для постановки диагноза острого HCV является исследование на наличие РНК HCV, в частности, если за этим последует образование анти-HCV антител и будет наблюдаться сероконверсия.

Полимеразная цепная реакция (ПЦР) обнаруживает РНК HCV в плазме в пределах 1-2 недель после инфицирования. Чувствительность ИФА с адсорбированными ферментами для обнаружения антител составляет 97%.

Антитела могут не выявляться в течение периода до 8 недель после инфицирования, и острый гепатит С обычно протекает субклинически (фаза окна). Антитела не обеспечивают иммунитет.

Недавно было технически разработано прототипное исследование, направленное выявить качественно и количественно весь белок core-антигена (ядерный) вируса гепатита С (HCV coreAg) в сыворотке и плазме крови в присутствии или отсутствии анти-HCV антител.

Исследования показывают, что обнаружение HCV coreAg позволит выявить HCV инфекцию примерно на 1.5 месяца раньше, чем скрининговые тесты по обнаружению HCV антител, и всего на 2 дня позже чем количественное обнаружение РНК HCV в индивидуальных образцах.

5.4.1 – Исследования крови при остром HCV

Анти- HCV

- ПЦР – РНК HCV

Замечание: анти HCV антитела не позволяют судить о том, острый это процесс, хронический или он не больше не присутствует.

Количественные тесты для обнаружения присутствия или отсутствия вируса (РНК HCV)

- ПЦР для этого возбудителя

Количественные тесты для обнаружения титра вируса (РНК HCV)

- Мониторирование Amplicor HCV
- Quantiplex РНК HCV (bДНК)
- ТМА (наиболее чувствительный)

5.5 – Лечение острого гепатита С

Показания к лечению:

- Сероконверсия +РНК HCV или HScore Ag + в сыворотке

Важна ранняя идентификация HCV, потому что существуют свидетельства о том, что раннее вмешательство стандартным альфа-интерфероном может заметно снизить риск хронической инфекции – от 80 до 10%. Профилактики до экспозиции HCV не существует.

5.6 - Профилактика

в профилактике HCV иммуноглобулины неэффективны. Действительно эффективной пассивной или активной иммунизации не существует. Изменение поведения и ограничение экспозиции ситуаций факторов риска составляет все шансы первичной профилактики.

5.7 - Перспективы

а) профилактика

Важной целью является разработка HCV вакцины, стимулирующей клеточный иммунитет. Вакцины – как лечебные, так и профилактические – сейчас находятся на стадии разработок.

б) лечение острого HCV

Будущие исследования должны быть крупнее и в них следует больше основываться на доказательствах, они должны концентрировать внимание на эффективности пегинтерферонов и на сроках начала терапии.

- Начать терапию необходимо сразу после установления диагноза или
- Отложить начало лечения на 2-4 месяца для того чтобы избежать лечения тех, кто выздоровеет спонтанно (только в 10-30% случаев).

5.8 – Дальнейшая информация

Данные по гепатиту С

1. NIH Consensus paper HCV?

http://consensus.nih.gov/cons/116/116cdc_intro.htm

2. Therapy of Acute Hepatitis C; Alberti et al; Hepatology 2002;36;s195-s200
3. US Centers for Disease Control



6 Острый гепатит D

6.1 – Патогенез и естественное течение

Гепатит D только сосуществует с гепатитом B

Вирус гепатита D (HDV) – это дефектный одноцепочечный РНК-вирус типа Deltaviridae. Это неполный РНК-вирус, которому требуется поверхностный антиген HBV для передачи своего генома от клетки к клетке. Таким образом, он случается только у тех людей, которые положительны в отношении HBV-поверхностного антигена.

Средний инкубационный период варьирует от 60 до 90 дней, но может также колебаться в пределах 30-180 дней.

Из-за того, что HDV полностью зависит от HBV, длительность инфекции HDV полностью определяется длительностью инфекции HBV. У большинства людей, инфицированных HDV, репликация HBV подавлена. Инфицирование HDV может произойти или в результате коинфекции с HBV, или как суперинфекция у лиц с хроническим HBV.

- Коинфекция
 - тяжелое острое заболевание
 - низкий риск хронизации
 - неотличим от HBV
- Суперинфекция
 - Обычно развивается острое обострение хронического гепатита
 - Высокий риск хронизации заболевания печени

6.2 – Эпидемиология – распространенность и встречаемость

Как у острого, так хронического гепатитов D распространенность уменьшается в Средиземноморье и многих других областях мира, что связывается с уменьшением распространенности носителей HBsAg во всей популяции. Встречаемость HDV среди всего населения Италии снизилась с 3.1/1000000 в 1987 г. до 1.2/1000000 в 1992 г. Однако продолжают обнаруживать новые фокусы высокой распространенности HDV, как в случае острова Окинава в Японии, областей в Китае, Северной Индии и Албании. Показатели всеобщей распространенности и встречаемости отсутствуют.

6.3 – Факторы риска и передача

Способы передачи:

- Перкутанно
-- лица, использующие инъекции лекарств
- Пермукозно
- Половые контакты

Способы передачи HDV схожи с таковыми у HBV.

Риск фульминантного гепатита при коинфекции составляет 5%. В другом случае прогноз коинфекции в общем хороший. Прогноз при суперинфекции варьируется. Существуют некоторые представления о том, что хроническое заболевание печени протекает более тяжело, но это не всегда так.

6.4 – Диагноз и дифференциальный диагноз

В течении острой HDV инфекции HDVAg и РНК HDV (ПЦР) появляются рано, а анти-HDV антитела класса IgM появляются позже.

До того, как станет возможным выявить анти-HDV антитела, должно пройти 30-40 дней после появления первых симптомов.

6.4.1 – Серология в случае коинфекции

Серологическое течение HDV инфекции варьируется в зависимости от того, получен ли вирус как коинфекция вместе с гепатитом В или как суперинфекция у человека, который уже является носителем гепатита В. У большинства людей с HBV-HDV коинфекцией антитела как класса IgM, так и класса IgG (анти- HDV) выявляются в течение инфекции. Однако у примерно 15% пациентов единственным свидетельством инфекции HDV может быть обнаружение или IgM против HDV в течение острого раннего периода заболевания, или IgG (анти-HDV) в процессе выздоровления. Анти-HDV антитела в общем случае уменьшаются до уровня ниже выявляемого после разрешения инфекции, и серологического маркера, который персистирует и указывает, что пациент вообще был инфицирован HDV, не выявляется. Антиген гепатита дельта (HDAg) может быть обнаружен в сыворотке только у 25% пациентов с коинфекцией HBV-HDV. Когда HDAg находится в определяемых концентрациях, он обычно исчезает, как исчезает HBsAg, и хроническая инфекция у большинства пациентов не развивается. В США и Европе больше нет коммерческих тестов на анти-HDV IgG, поэтому невозможно всегда подтвердить диагноз.

Тесты для определения анти-HDV IgM, HDAg и РНК HDV с помощью ПЦР имеются только в исследовательских лабораториях.

6.4.2 – Серология в случае суперинфекции

У пациентов с хронической инфекцией HBV, которые подвергаются суперинфекции HDV, обычно имеют место несколько общих серологических особенностей:

1. титр HBsAg уменьшается в то время, как в сыворотке появляется HDAg
2. HDAg и РНК HDV остаются выявляемыми в сыворотке, потому что хроническая инфекция HDV обычно происходит у большинства пациентов суперинфекцией HDV, в отличие от коинфекции
3. Высокие титры как IgM, так и IgG против HDV выявляются, которые персистируют неопределенное время.

Репликация HBV обычно подавлена.

6.5 – Лечение острого гепатита D

Специфического лечения не существует. О некоторых успехах докладывают при применении ингибитора вирусной ДНК-полимеразы фоскарнета.

6.6 - Профилактика

- Коинфекция HBV-HDV предотвращается вакцинацией против HBV
- Профилактика HBV инфекции = профилактика HBV- HDV суперинфекции
- Образовательные меры, направленные на предотвращение рискованного поведения лиц с хронической инфекцией HBV

Коинфекция HDV можно предотвратить с помощью пре- и постэкспозиционной профилактики

6.7 – Перспективы

Неизвестно, будет ли снова разработан новый тест на определение дельта-антигена.

6.8 – Дальнейшая информация

Ссылки по HDV

1. CDC info
2. <http://www.who.int/emc-documents/hepatitis/docs/whocdscsrncs20011.html/index.html>



7 Острый гепатит E

7.1 – Патогенез и естественное течение

Вирус гепатита E (HEV) – РНК содержащий вирус типа Caliciviridae. Ключевой особенностью является его самоограничиваемость, как и HAV. Поэтому лечение HEV должно быть поддерживающим. Госпитализация и назначения не являются в общем необходимыми, за исключением случаев с беременными женщинами и тех, у кого имеется фоновое хроническое заболевание печени.

Средний инкубационный период при гепатите E – 40 дней и может варьироваться от 15 до 60 дней. Общая смертность всех случаев – 1-3%. У беременных женщин этот показатель составляет 15-25%. Клинические проявления HEV не отличаются от таковых при HAV.

Инфекция HEV является самоограничивающейся и не требует лечения

7.2 – Эпидемиология – распространенность и встречаемость

вспышки гепатита E случались в довольно широкой географической зоне, преимущественно в развивающихся странах с неадекватными санитарными условиями. Резервуар гепатита в этих областях неизвестен. Спорадические эпизоды инфекции HEV у людей могут поддерживать передачу вируса между эпидемическими периодами, но также возможен не связанный с человеком источник инфекции. В Соединенных Штатах, в Европе и других эндемичных областях, где не было документировано о возникновении вспышек

гепатита E, в здоровой популяции была обнаружена низкая распространенность антител к HEV (меньше 2%). Источник инфекции для этих людей неизвестен.

7.3 – Факторы риска и передача

HEV передается преимущественно фекально-оральным путем и фекально-контаминированная питьевая вода является наиболее частой причиной. Передача может осуществляться вертикально. Передача между людьми минимальна. Не была продемонстрирована передача вируса с кровью.

HEV причастен к крупным эпидемиям в Азии, Африке и Мексике. Молодые люди (20-40 лет) подвергаются воздействию наиболее часто, прогноз в общем хороший за исключением случаев у беременных женщин.

Пре-экспозиционной профилактики не имеется.

7.4 – Диагноз и дифференциальный диагноз

Были разработаны методы для определения антигена HEV и антител IgM/IgG, но эти коммерческие тесты имеются далеко не везде.

Вирус можно идентифицировать в стуле, желчи и цитоплазме гепатоцитов.

Существуют серологические тесты для определения HEV.

Дальнейшую информацию можно найти в Центрах Контроля Заболеваний (Centres for diseases Control) и NIH в США и здесь → CDC

7.5 – Лечение острого гепатита E

Лечение только поддерживающее. Беременные составляют особую категорию риска. У беременных с острым гепатитом E существует риск фульминантной печеночной недостаточности (около 15%). Смертность высока и варьируется от 5 до 25% по данным различных исследований.

Инфекция HEV вызывает смертность до 25% беременных женщин в третьем триместре беременности

7.6 – профилактика

Лучший способ избежать инфекции HEV – избегать использования не прошедшей обработку воды

Избегать употребления воды или мороженого неизвестной чистоты, необработанных морепродуктов и продуктов, вымытых в питьевой воде. В настоящее время коммерческой HEV вакцины не имеется.

7.7 – Перспективы

Безопасная питьевая вода и хорошие санитарные условия являются ключами к эрадикации инфекции HEV

7.8 – Дальнейшая информация

ссылки по HEV

1. CDC
2. <http://www.who.int/emc-documents/hepatitis/docs/whocdscsrncs200112.html/index.html>

3. Aggarwal, R and Krawczynski, K Hepatitis E: an overview and recent advances in clinical and laboratory research. J Gastroenterol Hepatol, 15: 9-20, 2000.
4. http://www.who.int/emc-documents/hepatitis/docs/whocdscsrncs20011.html/surveillance/epidemiology_map.html

7.9 – Резюме

Гепатит Е дает ежегодные эпидемии, часто в течение сезона дождей, и ассоциирован главным образом с фекально контаминированной питьевой водой; исключения составляют связанные с пищей эпидемии (сырые или необработанные морепродукты). Об эпидемических и спорадических случаях сообщалось из Центральной Азии, Среднего Востока, северной и западной Африки и Северной Америки. Эпидемии гепатита Е обычны в частях света с жарким климатом и довольно редки в районах с умеренным климатом. Предварительные свидетельства указывают, что в Египте и Индии обусловлены HEV до 40% острых гепатитов, а в таких странах как Саудовская Аравия, Вьетнам, Индонезия, Малайзия и Непал гепатит Е вызывает до 70% всех острых гепатитов.



8 Литература

1. EASL HBV Consensus Paper
2. NIH Consensus paper HCV
3. BMJ 2001; 122; 151; Acute Hepatitis
4. D Lavanchy; Journal of Gastroenterology and Hepatology; 2002;17 s452-s459



9 Полезные ссылки

The American Association for the Study of Liver Diseases	www.aasld.org/
The Virus Hepatitis Network	www.hepnet.com
The American Liver Foundation	www.liverfoundation.org
American College of Gastroenterology	www.acg.gi.org
American Hepato-Pancreato-Biliary Association	www.ahpba.org
European Association for the Study of the Liver	www.easl.ch
International Liver Transplantation Society	www.ilts.org
Hepatitis Foundation International	www.hepfi.org/

The Viral Hepatitis Prevention Board	www.vhpb.org
SIGN (Safe Injection Global Network)	www.injectionsafety.org



10 вопросы и обратная связь с Вами

ПРИГЛАШЕНИЕ ОСТАВИТЬ КОММЕНТАРИЙ

Комитет по Практическим Руководствам приветствует Ваши любые комментарии и вопросы. Думаете ли Вы, что мы упустили какой-нибудь аспект? Думаете ли Вы, что некоторые процедуры несут дополнительный риск? Поделитесь с нами Вашим опытом. Кликните кнопку ниже и дайте нам знать Ваши взгляды. Вместе мы сможем сделать лучше.